



UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Dr. WILLIAMS C. GORGAS
SEDE SANTIAGO

MAESTRÍA EN GESTIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS CON
ÉNFASIS EN GESTIÓN FARMACÉUTICA PRIMARIA

COMPARACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD CARDIOVASCULAR DE
DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA EN DIABETES: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA PRISMA

Mirelis L. González G. 6-70401298.

Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar por el título
de Maestría en Gestión de Servicios Farmacéuticos con Énfasis en Gestión
Farmacéutica Primaria en la Universidad Latina de Panamá.

Santiago, Veraguas
República de Panamá
2026.

DEDICATORIA

A mi hijo, luz constante de mi vida y razón silenciosa de cada esfuerzo.

Esta tesis está dedicada a ti, porque en cada página escrita, en cada noche de cansancio y en cada momento de duda, tu existencia fue mi mayor impulso para seguir adelante. Has sido mi fuerza en los días difíciles, mi esperanza en los momentos de incertidumbre y la inspiración más pura para no rendirme.

Todo este camino ha estado marcado por el amor inmenso que siento por ti. Pensar en tu futuro, en el ejemplo que deseo dejarte y en la mujer que quiero que veas en mí, me dio valor para continuar, aun cuando el cansancio pesaba y las responsabilidades parecían no terminar. Tú has sido ese motivo profundo, que le da sentido a mis luchas, a mis sacrificios y a mis sueños.

Dedico este logro a tu vida, a tu sonrisa, a tu ternura y a la alegría que llenas en mi corazón. Que algún día puedas mirar este trabajo y comprender que detrás de cada meta alcanzada hubo amor, entrega y un deseo enorme de construir un mejor camino para ti.

Eres y siempre serás, una parte esencial de todo lo bueno, que he querido lograr. Esta tesis, no solo representa un logro académico, también representa una historia de amor de madre, de constancia y de esperanza.

Con todo mi amor, para ti.

AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a mis padres, por haber sido en todo momento mi soporte, mi guía y mi apoyo incondicional. Gracias por su amor, por sus enseñanzas, por su confianza y por estar presentes en cada paso de este camino. En los momentos de dificultad, su fortaleza me sostuvo, y en los momentos de cansancio, sus palabras me dieron aliento para continuar. Este logro académico, también es reflejo de los valores, la constancia y el esfuerzo que sembraron en mí.

A mi esposo, le agradezco con todo mi corazón por su comprensión, paciencia y apoyo constante durante este proceso. Gracias por acompañarme en esta etapa de entrega, sacrificio y compromiso, por estar a mi lado en los días más exigentes y brindarme la tranquilidad y el ánimo necesarios, para no rendirme. Su respaldo fue una pieza muy importante para alcanzar esta meta.

A mi tutora, expreso mi gratitud por su orientación, disposición y acompañamiento académico a lo largo del desarrollo de esta investigación. Gracias por compartir sus conocimientos, por sus observaciones pertinentes y por su dedicación en la construcción de este trabajo. Su guía aportó claridad, orden y solidez a cada etapa de este proceso investigativo.

A todos ustedes, mi reconocimiento y gratitud más profunda. Este logro, no habría sido igual sin su presencia, su apoyo y su confianza. Hoy culmino esta etapa con emoción y satisfacción, pero también con el corazón agradecido por haber contado con personas tan valiosas en mi vida.



DECLARACIÓN JURADA

Yo, Mirelis Lisbeth González González, con cédula 6-704-1298, estudiante (o participante) graduando (a) de la carrera (o programa) de **MAESTRÍA EN GESTIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS CON ÉNFASIS ATENCIÓN PRIMARIA**, declaro bajo la gravedad del juramento que el material que aparece en este Proyecto (___) Informe de Práctica (___) o Tesis (**X**) de grado es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exoneró a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada en este aspecto.

Para que conste firmo la presente declaración el día 31 del mes de mayo del año 2026.

Firma:

Mirelis Lisbeth González González
6-704-1298

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
DECLARACIÓN JURADA	v
ÍNDICE GENERAL	vi
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE ANEXOS	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
INTRODUCCIÓN	12
I. CAPÍTULO.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.1 El Problema	15
1.2. Justificación del estudio.....	17
1.3. Objetivos de la investigación.....	19
1.3.1 Objetivo general.....	19
1.3.2. Objetivos específicos.....	19
II. CAPÍTULO.....	20
MARCO TEÓRICO	20
2.1. Aspectos históricos.....	21
2.2. Bases teóricas y científicas.....	24
2.2.1. Definición y fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2.....	24
2.2.2. Importancia del tratamiento con Dapagliflozina Y Empagliflozina En Diabetes.....	26
2.2.3. Farmacocinética de Dapagliflozina y Empagliflozina.....	30
2.2.4. Farmacodinámica de Dapagliflozina y Empagliflozina.....	32
2.2.5. Costo beneficio de los tratamientos con Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes.....	35
2.2.6. Indicaciones médicas referentes al uso de Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes.....	40
2.3. Complementos clínicos comparativos entre Dapagliflozina y Empagliflozina.....	43
2.3.1. Seguridad cardiovascular y eventos clínicos mayores.....	43
2.3.2. Perfil de seguridad global y efectos adversos asociados al tratamiento.....	45
2.3.3. Impacto en calidad de vida y resultados centrados en el paciente.....	48

2.3.4. Consideraciones éticas y acceso al tratamiento.....	49
2.3.5. Comparaciones indirectas y metaanálisis.....	53
III. CAPÍTULO.....	56
MARCO METODOLÓGICO	56
3.1. Tipo de estudio.....	57
3.2. Población.....	57
3.3. Muestra.....	57
3.4. Procedimiento para la búsqueda.....	57
3.4.1. Selección Y Evaluación De Estudios Criterio De Inclusión Y Exclusión.....	60
3.5. Aplicación del método PRISMA.....	63
3.6. Instrumentos para los criterios de elegibilidad.....	63
3.7 Procesamiento y análisis de los criterios y evaluación de la calidad.....	69
3.7.1 Diagrama de flujo PRISMA.....	78
3.8. Aspectos Éticos en la investigación.....	83
3.8.1 Declaración de conflictos.....	83
IV. CAPÍTULO.....	84
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	84
4. Análisis de la Información.....	85
4.1. Metaanálisis.....	91
4.1.1. Sub-Metaanálisis De Eventos Cardiovasculares Mayores, MACE.....	91
4.1.2. Sub-Metaanálisis Sobre Hospitalización Por Insuficiencia Cardíaca Con Dapagliflozina Y Empagliflozina.....	93
4.1.3. Sub-Metaanálisis De Seguridad, Cetoacidosis Diabética Con Dapagliflozina Y Empagliflozina.....	95
4.1.4. Desarrollo del Metaanálisis.....	97
4.2. Discusión.....	100
CONCLUSIONES.....	106
RECOMENDACIONES	107
ANEXOS	119

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Criterios De Inclusión y Exclusión	60
Tabla 2 Criterios de elegibilidad de los artículos.	64
Tabla 3 <i>Resultados de la evaluación crítica de las evidencias científicas.</i>	71
Tabla 4 <i>Nombre de los países de los artículos incluidos.</i>	82
Tabla 5 <i>Tabla De Los artículos Seleccionados Y Evaluados Críticamente Por La Autora En Relación A Los Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad y Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina Y Empagliflozina</i>	85
Tabla 6 <i>Sub metaanálisis De Eventos Cardiovasculares Mayores, MACE</i>	91
Tabla 7 <i>Sub-Metaanálisis Sobre Hospitalización Por Insuficiencia Cardíaca Con Dapagliflozina y Empagliflozina.</i>	93
Tabla 8 <i>Sub-Metaanálisis De Seguridad, Cetoacidosis Diabética Con Dapagliflozina y Empagliflozina.</i>	95
Tabla 9 <i>Relación Entre Q e I² En La Toma De Decisiones, En Los Sub- Metaanálisis.</i>	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama de flujo PRISMA.....	79
Figura 2	Mapa de los países de origen de los artículos incluidos.	82
Figura 3	Forest Plot De Los Tres Eventos Estudiados	98

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Base de Datos. Artículos Evaluados Para Elegibilidad.....	119
Anexo B. Mapa de Términos	168
Anexo C. Instrumentos Programa De Lectura Crítica Caspe. Estudio de Casos Y Controles	169
Anexo D. Instrumento Programa De Lectura Crítica Caspe. Estudio de Cohorte	171
Anexo E. Instrumento Programa De Lectura Crítica Caspe. Ensayo Clínico.....	173
Anexo F. Instrumento Programa De Lectura Crítica Caspe. Corte Transversal	175
Anexo G. Instrumento CASPe. Revisión Sistemática.....	135

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2, se asoció con alta carga cardiovascular, renal y farmacoterapéutica en la práctica clínica contemporánea. Objetivo General. fue analizar la evidencia científica sobre la comparación de la seguridad y efectividad cardiovascular de dapagliflozina y empagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, mediante una revisión sistemática PRISMA. Materiales y Métodos. Se realizó una revisión sistemática de diseño analítico retrospectivo. La búsqueda se efectuó en PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc, Dialnet, Semantic Scholar y Google Académico, utilizando descriptores relacionados con dapagliflozina, empagliflozina, diabetes tipo 2, seguridad cardiovascular, efectividad cardiovascular, eventos adversos y desenlaces cardiovasculares. De una población inicial de 165 artículos, se seleccionaron 18 estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad. La calidad metodológica fue evaluada mediante instrumentos CASPe y se desarrollaron sub metaanálisis para eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca y cetoacidosis diabética. Resultados. En eventos cardiovasculares mayores, el efecto combinado fue 0.93, con IC 95 por ciento de 0.87 a 1.00, Q igual a 1.11, p igual a 0.776 e I^2 de 0 por ciento, lo que sugirió comportamiento cardiovascular semejante entre ambas moléculas. En hospitalización por insuficiencia cardíaca, el efecto combinado fue 0.90, IC 95 por ciento de 0.74 a 1.08, con heterogeneidad alta, I^2 de 73.3 por ciento, sin superioridad concluyente. En cetoacidosis diabética, el efecto combinado fue 0.83, IC 95 por ciento de 0.72 a 0.94, con I^2 de 29.1 por ciento, mostrando menor riesgo asociado a dapagliflozina. Conclusión. Se concluyó que dapagliflozina y empagliflozina presentaron efectividad cardiovascular global comparable, aunque dapagliflozina mostró una señal más favorable en cetoacidosis diabética y una tendencia no concluyente en insuficiencia cardíaca.

Palabras claves: dapagliflozina, empagliflozina, diabetes mellitus tipo 2, seguridad cardiovascular, revisión sistemática.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus was associated with a high cardiovascular, renal, and pharmacotherapeutic burden in contemporary clinical practice. **General Objective:** To analyze the scientific evidence on the comparison of the cardiovascular safety and effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin in adult patients with type 2 diabetes mellitus, through a PRISMA systematic review. **Materials and Methods:** A retrospective analytical systematic review was conducted. The search was performed in PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc, Dialnet, Semantic Scholar, and Google Scholar, using descriptors related to dapagliflozin, empagliflozin, type 2 diabetes, cardiovascular safety, cardiovascular effectiveness, adverse events, and cardiovascular outcomes. From an initial pool of 165 articles, 18 studies that met the eligibility criteria were selected. Methodological quality was assessed using CASPe tools, and sub-meta-analyses were developed for major adverse cardiovascular events, hospitalization for heart failure, and diabetic ketoacidosis. **Results:** For major adverse cardiovascular events, the pooled effect was 0.93, with a 95% CI of 0.87 to 1.00, $Q = 1.11$, $p = 0.776$, and $I^2 = 0\%$, suggesting similar cardiovascular behavior between both molecules. For hospitalization due to heart failure, the pooled effect was 0.90, 95% CI 0.74 to 1.08, with high heterogeneity, $I^2 = 73.3\%$, and no conclusive superiority. For diabetic ketoacidosis, the pooled effect was 0.83, 95% CI 0.72 to 0.94, with $I^2 = 29.1\%$, showing a lower risk associated with dapagliflozin. **Conclusion:** It was concluded that dapagliflozin and empagliflozin showed comparable overall cardiovascular effectiveness, although dapagliflozin demonstrated a more favorable signal for diabetic ketoacidosis and a non-conclusive trend in heart failure.

Keywords: dapagliflozin, empagliflozin, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular safety, systematic review.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación se refirió a la comparación de la seguridad y efectividad cardiovascular de dapagliflozina y empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mediante una revisión sistemática con metodología PRISMA. Las palabras centrales que orientaron este estudio fueron diabetes mellitus tipo 2, inhibidores SGLT2, dapagliflozina, empagliflozina, seguridad cardiovascular, efectividad cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y perfil de seguridad.

La diabetes mellitus tipo 2 constituyó una enfermedad metabólica crónica de alta carga clínica, social y económica. Su impacto no se limitó al control de la glucosa, porque una parte importante de la morbilidad se relacionó con complicaciones cardiovasculares, renales y metabólicas. En este contexto, los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 adquirieron interés terapéutico por sus efectos sobre la glucemia, la presión arterial, el peso corporal, la función renal y los desenlaces cardiovasculares. Entre ellos, dapagliflozina y empagliflozina fueron dos medicamentos ampliamente estudiados, aunque muchas investigaciones los compararon frente a placebo o tratamiento estándar, y no directamente entre sí.

El propósito de este estudio fue analizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad y la efectividad cardiovascular de dapagliflozina frente a empagliflozina en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Se buscó identificar si existían diferencias clínicamente apreciables en eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y eventos adversos. Esta comparación tuvo valor para la práctica farmacéutica, ya que el profesional farmacéutico participó cada vez más en la evaluación del uso racional de medicamentos, la farmacovigilancia, la adherencia terapéutica y la toma de decisiones basada en evidencia.

La problemática surgió porque la diabetes tipo 2 continuó aumentando, mientras las enfermedades cardiovasculares siguieron siendo una causa importante de complicaciones y muerte en estos pacientes. A esto se sumó la necesidad de seleccionar tratamientos eficaces, seguros y sostenibles para los sistemas de salud. La evidencia disponible mostró beneficios cardiovasculares y renales para ambos fármacos, pero la comparación directa entre dapagliflozina y empagliflozina aún requirió una lectura ordenada, crítica y metodológicamente

transparente. Por esa razón, una revisión sistemática permitió reunir estudios, evaluar su calidad y sintetizar los resultados con mayor claridad.

El trabajo se organizó en cuatro capítulos. El primero presentó el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos. El segundo desarrolló el marco teórico, con los antecedentes históricos, bases fisiopatológicas, farmacocinéticas, farmacodinámicas, económicas y clínicas de ambos medicamentos. El tercer capítulo describió la metodología PRISMA, los criterios de inclusión y exclusión, la evaluación crítica y los aspectos éticos. El cuarto capítulo analizó la información, presentó los resultados de los estudios seleccionados, desarrolló los sub metaanálisis sobre MACE, hospitalización por insuficiencia cardíaca y cetoacidosis diabética, y culminó con la discusión, conclusiones y recomendaciones.

I. CAPÍTULO.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 El Problema

La diabetes mellitus tipo 2, se ha convertido en una de las enfermedades crónicas que más presión ejerce sobre los sistemas de salud a nivel mundial. El Atlas de la Federación Internacional de Diabetes estimó que, para el 2021 había aproximadamente 536,6 millones de adultos con diabetes y proyecta alrededor de 783,2 millones para 2045, con la mayor carga en países de ingresos bajos y medios, lo que refleja una tendencia sostenida de crecimiento y un fuerte impacto sanitario y social (Jiang et al., 2022).

La mayoría de los casos corresponden a diabetes tipo 2, ligada a urbanización acelerada, envejecimiento poblacional, obesidad y estilos de vida poco saludables. En este grupo, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte, y se ha documentado que las personas con diabetes presentan un riesgo aproximadamente 2 a 4 veces mayor de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca que la población sin diabetes, con consecuencias directas en discapacidad, años de vida perdidos y costos sanitarios elevados (Dal Canto et al., 2019).

En América Latina, este patrón se intensifica por la combinación de obesidad, hipertensión, sedentarismo, inequidades sociales y sistemas de salud fragmentados. Metaanálisis y revisiones sistemáticas han mostrado que los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, incluyendo dapagliflozina y empagliflozina, reducen de manera consistente la hospitalización por insuficiencia cardíaca, enlentecen la progresión de la enfermedad renal y, en algunos contextos, disminuyen eventos cardiovasculares mayores frente a placebo en pacientes con diabetes tipo 2 de alto riesgo, lo que respalda su consideración como fármacos con efecto cardiorrenal más allá del control glucémico (McGuire et al., 2021; Wiviott et al., 2019; Zelniker et al., 2019; Zinman et al., 2015).

Sin embargo, la mayoría de estos ensayos pivotaes comparan cada molécula contra placebo o tratamiento estándar, no entre sí, de modo que la posible existencia de diferencias en seguridad y efectividad cardiovascular entre dapagliflozina y empagliflozina sigue siendo un tema que requiere análisis comparativos más específicos.

En Panamá, la Encuesta Nacional de Salud de Panamá (ENSPA) 2019, estimó que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en personas mayores de 15 años es de alrededor de 14,4 %, lo que supone casi el doble de las estimaciones de años previos y confirma una expansión significativa de la enfermedad en la población adulta del país (Dal Canto et al., 2019). Esta prevalencia se asocia de manera estrecha con obesidad, edad avanzada y antecedentes

familiares, en un contexto en el que más de la mitad de la población presenta sobrepeso u obesidad y en el que el Ministerio de Salud ha advertido que los casos de diabetes mantienen una tendencia ascendente, lo que incrementa la probabilidad de complicaciones cardiovasculares y renales en los próximos años. En este escenario, el uso racional de terapias hipoglucemiantes con beneficio cardiovascular demostrado adquiere un peso estratégico para contener la carga de enfermedad, reducir hospitalizaciones y evitar desenlaces fatales prevenibles.

Las causas de esta situación combinan mecanismos biológicos, conductuales y organizativos. A nivel fisiopatológico, la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado favorecen una aterosclerosis acelerada, la disfunción endotelial y el remodelado cardíaco, mientras que la coexistencia de hipertensión, dislipidemia, obesidad central y enfermedad renal crónica amplifica de forma acumulativa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y muerte prematura (Dal Canto et al., 2019).

A ello se suman, en el caso panameño, estilos de vida sedentarios, dietas hipercalóricas, diagnóstico tardío, dificultades para la continuidad del control metabólico y la fragmentación entre subsistemas de atención, lo que genera vacíos en el acceso a medicamentos innovadores y en la implementación efectiva de programas de prevención y seguimiento integral.

A nivel internacional, las guías de práctica clínica han incorporado los inhibidores SGLT2 como parte central del tratamiento de personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca o alto riesgo, apoyadas en ensayos de desenlaces como EMPA REG OUTCOME (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular de la empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular) y DECLARE TIMI 58 (ensayo clínico pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de la dapagliflozina), así como en metaanálisis que confirman la reducción de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos renales mayores en estos perfiles de pacientes (McGuire et al., 2021; Zelniker et al., 2019; Zinman et al., 2015).

En Panamá, se han impulsado estrategias de promoción de estilos de vida saludables y se ha ampliado gradualmente el acceso a iSGLT2 en determinados niveles de atención, pero las decisiones sobre priorizar dapagliflozina o empagliflozina siguen apoyándose sobre todo en los grandes ensayos frente a placebo y en análisis de clase, más que en comparaciones directas entre moléculas. Este vacío de evidencia comparativa justifica la elaboración de una revisión

sistemática bajo metodología PRISMA que sintetice y contraste de manera rigurosa la seguridad y la efectividad cardiovascular de ambas moléculas en diabetes tipo 2, con el fin de orientar tanto la práctica clínica individual como las políticas de medicamentos y de cobertura en sistemas con recursos limitados.

En vista de lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación, que orienta el núcleo de este trabajo: ¿Cómo se compara la seguridad y la efectividad cardiovascular de dapagliflozina frente a empagliflozina, en términos de eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y perfil global de seguridad, en adultos con diabetes mellitus tipo 2?

1.2. Justificación del estudio.

La diabetes mellitus tipo 2, representa una carga muy alta de enfermedad y de gasto sanitario a nivel mundial. En 2021, se estimaron 536,6 millones de adultos con diabetes y se proyectan 783,2 millones para 2045, con una fuerte concentración en países de ingresos bajos y medios, incluidos los de América Latina, según las estimaciones del Atlas de la Federación Internacional de Diabetes basadas en el trabajo de Sun y colaboradores (Sun et al., 2023).

La mayoría de las complicaciones graves y de las muertes en estas personas se relaciona con eventos cardiovasculares, en particular cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, lo que convierte a la dimensión cardiovascular en el núcleo del impacto clínico, humano y económico de la diabetes tipo 2 (Dal Canto et al., 2019).

En Panamá, los datos derivados de la Encuesta Nacional de Salud ENSPA 2019, difundidos por el Ministerio de Salud, indican que aproximadamente 14,4 % de la población mayor de 15 años vive con diabetes, con fuerte asociación a obesidad, edad avanzada y otros factores cardiometabólicos, y que más de la mitad de la población presenta sobrepeso u obesidad, lo que anticipa un incremento sostenido de la carga de enfermedad (Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, 2019; Ministerio de Salud de la República de Panamá, 2022).

Esta combinación de alta prevalencia, factores de riesgo acumulados y transición demográfica hace prever un aumento de las complicaciones cardiovasculares y de la presión sobre los servicios de salud, sobre todo en sistemas fragmentados y con recursos limitados como el panameño. En este escenario, resulta especialmente necesario priorizar terapias hipoglucemiantes que hayan demostrado beneficios cardiovasculares y renales, además del

control glucémico, porque cada hospitalización evitada y cada complicación retrasada representan una oportunidad real de proteger vida, funcionalidad y sostenibilidad del sistema.

Los ensayos de desenlaces cardiovasculares consolidaron a los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 como parte del manejo de pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Empagliflozina redujo de forma significativa la muerte cardiovascular, la mortalidad total y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que evaluó empagliflozina, mientras que dapagliflozina disminuyó de manera clara la hospitalización por insuficiencia cardíaca y enlenteció la progresión de la enfermedad renal en el estudio DECLARE-TIMI 58, ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó dapagliflozina, aun en poblaciones que incluían muchos pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida (Wiviott et al., 2019; Zinman et al., 2015). Metaanálisis de ensayos de resultados cardiovasculares, como los de Zelniker y colaboradores y McGuire y colegas, confirmaron que la clase de los inhibidores SGLT2 reduce eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca y deterioro renal, aunque con posibles matices entre moléculas (McGuire et al., 2021; Zelniker et al., 2019).

Estudios observacionales y comparaciones indirectas más recientes sugieren una eficacia cardiovascular globalmente similar entre dapagliflozina y empagliflozina, pero con diferencias potenciales en determinados subgrupos y en aspectos del perfil de seguridad, como ciertas infecciones genitourinarias u otros eventos adversos, lo que añade complejidad a la toma de decisiones en la práctica clínica (Engström et al., 2024; Lim et al., 2023a; Sinha et al., 2024).

Se justifica realizar una revisión sistemática bajo metodología PRISMA que integre y analice de forma crítica la evidencia disponible sobre la comparación directa entre dapagliflozina y empagliflozina en seguridad y efectividad cardiovascular en personas adultas con diabetes tipo 2. Este vacío de evidencia comparativa merece ser abordado con rigor, porque la elección entre ambas moléculas no debe depender únicamente de disponibilidad, costo o preferencia institucional, sino de una lectura cuidadosa de los desenlaces clínicos, el perfil de seguridad y el beneficio esperado en poblaciones concretas.

Desde el punto de vista clínico, un análisis riguroso permitirá valorar si existen diferencias consistentes en eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y perfil global de seguridad, apoyando una selección terapéutica más ajustada al riesgo, las comorbilidades y el contexto de cada paciente. Para los gestores

sanitarios, disponer de evidencia comparativa organizada facilitará decisiones sobre inclusión, priorización y escalonamiento de estas moléculas en guías, protocolos y formularios, así como la argumentación frente a financiadores y proveedores en sistemas con recursos limitados como el de Panamá.

Finalmente, en el plano académico, este trabajo puede servir de base para futuros estudios de costo-efectividad, análisis de impacto presupuestario y proyectos de vida real en la región, favoreciendo la difusión de resultados mediante artículos en revistas indexadas, presentaciones en congresos y documentos técnicos dirigidos a autoridades sanitarias y comités de farmacia y terapéutica.

1.3. Objetivos de la investigación.

1.3.1 Objetivo general.

Analizar las evidencias científicas sobre la Comparación de la seguridad y efectividad cardiovascular de Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes: una revisión sistemática PRISMA.

1.3.2. Objetivos específicos.

Identificar y seleccionar estudios pertinentes que aborde la relación entre dapagliflozina, empagliflozina, la seguridad y efectividad cardiovascular.

Evaluar la calidad y validez de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Sintetizar la evidencia disponible sobre la comparación de la seguridad y efectividad cardiovascular de Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes.

Analizar las implicaciones referentes la seguridad y efectividad cardiovascular de Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes.

II. CAPÍTULO.

MARCO TEÓRICO

2.1. Aspectos históricos.

La historia de la diabetes mellitus recorre varios siglos y refleja cómo ha cambiado la comprensión del metabolismo, de las enfermedades crónicas y, más recientemente, de la relación entre diabetes y riesgo cardiovascular. Los primeros registros compatibles con diabetes aparecen en textos de la antigua civilización egipcia, como el Papiro de Ebers, donde se describen pacientes con poliuria intensa y adelgazamiento marcado, interpretados como una “pérdida de fluidos” por la orina. Textos de la tradición médica grecorromana y del mundo islámico medieval retomaron estas descripciones y consolidaron la idea de un trastorno caracterizado por sed intensa, poliuria y consunción progresiva del cuerpo (Karamanou et al., 2016).

En el siglo II, Areteo de Capadocia empleó el término “diabetes”, derivado del griego “diabainein”, para describir esta condición en la que el agua “pasa a través” del organismo. Más tarde, en el siglo XVII, Thomas Willis añadió el calificativo “mellitus” al observar el sabor dulce de la orina, consolidando el nombre que se mantiene hasta la actualidad. Estos aportes podrían parecer hoy anecdóticos, pero fueron decisivos para comenzar a distinguir la diabetes de otras causas de adelgazamiento y poliuria, y para asociarla de forma intuitiva con un trastorno de los “humores” relacionado con lo dulce (Karamanou et al., 2016).

Durante los siglos XVIII y XIX, la mirada médica comenzó a desplazarse de una descripción puramente clínica hacia una comprensión metabólica. Matthew Dobson demostró que la orina y la sangre de las personas con diabetes contenían azúcar, mientras que Claude Bernard relacionó el hígado, el glucógeno y la producción de glucosa, abriendo el camino para entender la diabetes como un trastorno profundo del metabolismo de los carbohidratos. El trabajo de Oskar Minkowski y Joseph Von Mering, que provocaron diabetes experimental en perros mediante pancreatectomía, confirmó que el páncreas desempeñaba un papel central en el control de la glucemia y permitió vincular la enfermedad con un déficit de función pancreática interna. A partir de estas observaciones, la diabetes dejó de ser solo una enfermedad “de los humores” para convertirse en un problema definido de metabolismo energético (Karamanou et al., 2016)

El descubrimiento y aislamiento de la insulina por Frederick Banting, Charles Best y colaboradores en 1921 transformó por completo el pronóstico de la diabetes, especialmente de la forma que hoy se conoce como tipo 1. De una enfermedad casi siempre mortal en poco tiempo, se pasó a una condición crónica compatible con varias décadas de vida. Sin embargo, el control inicial de la glucemia era rudimentario y las complicaciones crónicas seguían apareciendo con frecuencia. A lo largo de la primera mitad del siglo XX comenzaron a diferenciarse clínicamente

dos grandes formas: una de inicio precoz, insulín dependiente, y otra más frecuente en adultos, asociada a obesidad y resistencia a la insulina, que con el tiempo se consolidó como diabetes mellitus tipo 2 (March, 2022) .

En la segunda mitad del siglo XX se introdujeron las sulfonilureas y, más tarde, la metformina, que se unieron a la insulina como pilares del tratamiento. El paradigma dominante se centraba en bajar la glucosa en sangre y, durante años, el éxito terapéutico se midió casi exclusivamente con parámetros glucémicos, como la glucemia en ayunas o la hemoglobina glucosilada. Ensayos como el UKPDS (ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de referencia) demostraron que el control intensivo de la glucemia mejoraba sobre todo las complicaciones microvasculares, mientras que el impacto sobre infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular era más limitado de lo que se esperaba. De manera lenta, pero firme, la comunidad clínica empezó a reconocer que “normalizar” la glucosa no bastaba para reducir de forma amplia el daño cardiovascular asociado a la diabetes tipo 2 (March, 2022).

A finales de los años noventa e inicios de los 2000, surgieron preocupaciones sobre la seguridad cardiovascular de algunos hipoglucemiantes orales, en particular ciertas tiazolidinedionas, que se asociaron a un posible aumento de insuficiencia cardíaca o eventos isquémicos en algunos estudios. Estas dudas motivaron a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y a otras agencias regulatorias a exigir ensayos de desenlaces cardiovasculares para los nuevos fármacos para la diabetes.

La FDA publicó una guía que establecía que cualquier nuevo antidiabético debía demostrar, como mínimo, ausencia de incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en estudios de grandes dimensiones y varios años de seguimiento. Esta publicación marcó el paso de una visión estrictamente glucocéntrica a un enfoque que incorpora la seguridad cardiovascular como dimensión esencial del desarrollo terapéutico (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos[FDA], 2020).

Se desarrollaron los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), inspirados en la observación del efecto glucosúrico de la floridzina, un glucósido natural. A partir de ella se diseñaron moléculas sintéticas más selectivas para SGLT2, capaces de aumentar la excreción urinaria de glucosa y reducir la glucemia de forma independiente de la insulina. Dapagliflozina fue una de las primeras en ser aprobada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, seguida por empagliflozina y otros fármacos de la misma clase. Inicialmente se consideraron

principalmente agentes hipoglucemiantes, pero los ensayos de desenlaces exigidos por los reguladores revelaron un panorama distinto (Akiyama et al., 2023).

El ensayo EMPA-REG OUTCOME mostró que empagliflozina, en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, reducía la mortalidad cardiovascular, la mortalidad total y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo más tratamiento estándar, con un perfil de seguridad aceptable (Zinman et al., 2015).

El estudio DECLARE-TIMI 58, con dapagliflozina, incorporó una población más amplia que incluía muchos pacientes en prevención cardiovascular primaria, y encontró una reducción importante en la combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, junto con un efecto protector renal sostenido (Wiviott et al., 2019). Estos ensayos marcaron un cambio de enfoque: la terapia antidiabética ya no se evaluaba solo por su capacidad de reducir glucosa, sino por su impacto en eventos cardiovasculares “duros”.

Posteriormente, estudios como DAPA-HF (ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la dapagliflozina) y EMPEROR-Reduced (ensayo clínico internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) y EMPEROR-Preserved (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) con empagliflozina demostraron beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada, incluso en personas sin diabetes, reforzando la noción de un efecto cardiorrenal que trasciende el control glucémico (Anker et al., 2021; McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020).

A partir de la integración de estos resultados, metaanálisis de desenlaces cardiovasculares con iSGLT2 han mostrado reducciones consistentes en hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de enfermedad renal, con beneficios más modestos pero presentes en eventos cardiovasculares mayores y mortalidad (McGuire et al., 2021).

Esta evolución histórica y regulatoria coloca a dapagliflozina y empagliflozina en el centro de la discusión actual sobre tratamiento de la diabetes tipo 2. De ser fármacos concebidos para “bajar azúcar”, pasaron a ser herramientas terapéuticas con impacto probado en muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca y curso de la enfermedad renal. Esa trayectoria justifica y da sentido a una revisión sistemática orientada a comparar su seguridad y efectividad cardiovascular de manera rigurosa, con la mirada puesta no solo en cifras de glucosa, sino en la protección real de la vida y de los órganos diana.

2.2. Bases teóricas y científicas.

2.2.1. Definición y fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2, se reconoce hoy como una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia persistente, debida a una combinación de resistencia a la insulina y un defecto progresivo en la secreción pancreática de insulina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe la diabetes como una enfermedad crónica en la que el páncreas no produce suficiente insulina o el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, lo que conduce a hiperglucemia y a daño progresivo de corazón, vasos sanguíneos, riñones, retina y sistema nervioso periférico. Esta definición pone el foco en el carácter sistémico de la enfermedad y en su potencial para generar complicaciones a largo plazo, incluso cuando el diagnóstico se hace años antes de que aparezcan los síntomas clínicos más evidentes (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2024).

Las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) clasifican la diabetes mellitus tipo 2 como una entidad heterogénea, que suele presentarse en la edad adulta y se asocia con sobrepeso, obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares y otros factores de riesgo cardiometabólico. Sin embargo, cada vez se observa más en adolescentes y adultos jóvenes, lo que refleja el impacto de la obesidad y los estilos de vida no saludables en etapas tempranas de la vida.

La diabetes tipo 2 se diagnostica mediante glucosa plasmática en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa o hemoglobina glucosilada, cuando estas superan umbrales bien definidos, y las guías actuales insisten en que el diagnóstico debe ir acompañado de una evaluación integral de riesgo cardiovascular y renal, más allá de la simple confirmación de la hiperglucemia (Asociación Americana de Diabetes [ADA], 2024).

En términos fisiopatológicos, la diabetes tipo 2 se describió inicialmente como el resultado de la interacción entre resistencia a la insulina en músculo e hígado y disfunción progresiva de la célula beta pancreática. Este modelo, conocido como el “triumvirato” propuesto por DeFronzo, ayudó a entender por qué la hiperglucemia persiste a pesar del aumento de la insulina circulante y por qué la función beta se deteriora con el tiempo. Más adelante, el mismo autor amplió este concepto al “octeto ominoso”, incorporando otros órganos y tejidos como el tejido adiposo, el riñón, el tubo digestivo, el sistema nervioso central, el páncreas alfa y el hígado, para explicar mejor la complejidad de la desregulación metabólica en la diabetes tipo 2 (DeFronzo, 2009).

Trabajos de revisión recientes han retomado y refinado este modelo. Se describe la diabetes tipo 2 como una red de alteraciones interrelacionadas que incluye resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo, aumento de la producción hepática de glucosa, disfunción progresiva de la célula beta, hipersecreción de glucagón, alteraciones de las incretinas, inflamación crónica de bajo grado y cambios en el microbioma intestinal. Esta visión enfatiza que la hiperglucemia es solo la punta del iceberg y que el proceso patológico subyacente implica señales hormonales, inmunológicas y metabólicas que afectan múltiples órganos en paralelo (Galicia-Garcia et al., 2020).

Esta fisiopatología compleja se traduce en daño progresivo de la micro y macrovasculatura. Estudios de epidemiología cardiovascular y revisiones globales señalan que la diabetes tipo 2 se asocia con un aumento claro del riesgo de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Las personas con diabetes tipo 2 presentan un riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad de 2 a 4 veces superior al de la población sin diabetes, especialmente cuando coexisten otros factores como hipertensión, dislipidemia, tabaquismo u obesidad central (Dal Canto et al., 2019; Rawshani et al., 2018).

Los datos de grandes cohortes muestran además que el exceso de riesgo no es homogéneo. Pacientes con diabetes tipo 2 que alcanzan objetivos estrictos de hemoglobina glucosilada, presión arterial, colesterol LDL y que evitan el tabaquismo pueden acercarse a tasas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular similares a las de la población general, aunque el riesgo de insuficiencia cardíaca y de enfermedad renal se mantiene relativamente elevado. Esto sugiere que la diabetes tipo 2 actúa como un potenciador de daño vascular y cardiorrenal que se expresa con mayor fuerza cuando la combinación de factores de riesgo no está adecuadamente controlada (Rawshani et al., 2018).

Esta dimensión cardiovascular y renal de la diabetes tipo 2 es el punto de partida conceptual para analizar la seguridad y la efectividad cardiovascular de tratamientos como la dapagliflozina y la empagliflozina. Si la enfermedad se entiende solo como hiperglucemia, bastaría con cualquier fármaco que “baje el azúcar”. Pero cuando se asume que la diabetes tipo 2 es un síndrome cardiometabólico con alta carga de enfermedad cardiovascular y renal, cobra sentido priorizar terapias que, además de mejorar la glucemia, reduzcan eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de nefropatía. En este marco, los inhibidores de SGLT2 se analizan no solo como hipoglucemiantes, sino como

moduladores del riesgo cardiovascular y cardiorrenal a largo plazo (Asociación Americana de Diabetes [ADA], 2023; Galicia-Garcia et al., 2020).

2.2.2. Importancia del tratamiento con Dapagliflozina Y Empagliflozina En Diabetes.

En la última década se ha consolidado la certeza de que las personas con diabetes mellitus tipo 2 presentan un riesgo aproximadamente dos a cuatro veces mayor de eventos cardiovasculares mayores, en comparación con la población sin diabetes, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo clásicos. Este exceso de riesgo se traduce en más cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte de causa cardiovascular, que explican buena parte de la mortalidad prematura asociada a la enfermedad. Diversas revisiones han mostrado que la diabetes actúa como “equivalente de riesgo coronario”, con una carga acumulada de macro y microangiopatía que incrementa de forma marcada la probabilidad de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y nefropatía diabética en el curso de la vida (Dal Canto et al., 2019).

En América Latina, la combinación de urbanización acelerada, transición nutricional hacia dietas hipercalóricas, aumento de la obesidad y sedentarismo, junto con sistemas de salud fragmentados, ha incrementado de manera marcada la carga de diabetes tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares. Se estima que alrededor de 32 millones de adultos en la región viven con diabetes y que esta cifra seguirá aumentando en las próximas décadas, con un peso importante de la mortalidad cardiovascular prematura y de la insuficiencia renal crónica en edades productivas.

Estudios regionales subrayan que la mayoría de los países de ingresos medios enfrentan una doble carga de enfermedad infecciosa y crónica, lo que dificulta asignar recursos suficientes a la prevención y al tratamiento integral de la diabetes y del riesgo cardiometabólico (Avilés-Santa et al., 2020; Vencio et al., 2021).

Este contexto epidemiológico obliga a buscar terapias que no solo reduzcan la glucosa, sino que también modifiquen de forma consistente el riesgo de eventos cardiovasculares “duros”. A raíz de las preocupaciones sobre la seguridad cardiovascular de algunos hipoglucemiantes, la FDA y otras agencias comenzaron a exigir, desde 2008, ensayos de desenlaces cardiovasculares para todos los nuevos fármacos para diabetes. Estos estudios debían demostrar, al menos, no inferioridad en eventos cardiovasculares mayores frente a placebo en pacientes de alto riesgo, con varios años de seguimiento. Esta exigencia regulatoria cambió la

lógica del desarrollo farmacológico, que pasó de un enfoque centrado casi exclusivamente en la hemoglobina glucosilada a un modelo que evalúa también muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (McGuire et al., 2021; Asociación Americana de Diabetes [ADA], 2024).

En este escenario se consolidó el papel de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Este transportador se expresa predominantemente en el túbulo contorneado proximal renal y es responsable de reabsorber la mayor parte de la glucosa filtrada en el glomérulo. La inhibición farmacológica de SGLT2 reduce el umbral renal de glucosa, aumenta la excreción urinaria de glucosa y produce una disminución modesta pero sostenida de la glucemia, independiente de la insulina, lo que resulta particularmente útil en personas con resistencia a la insulina y reserva beta reducida (J.-H. Kim et al., 2024, p. 200).

Además del efecto glucosúrico, los inhibidores SGLT2 inducen natriuresis y diuresis osmótica, con reducción moderada del volumen plasmático, descenso discreto de la presión arterial sistólica y pérdida de peso corporal, principalmente a expensas de masa grasa y agua extracelular. Revisiones y metaanálisis han documentado reducciones de varios milímetros de mercurio en la presión arterial y de 2 a 3 kg en el peso con el uso de estos fármacos, sin aumento pertinente de la frecuencia cardíaca. A nivel renal, la mayor llegada de sodio a la mácula densa reactiva la retroalimentación túbulo-glomerular, disminuye la presión intraglomerular y atenúa la hiperfiltración típica de la nefropatía diabética. Estos ajustes hemodinámicos se traducen en un enlentecimiento de la caída de la TFG y en menor progresión hacia enfermedad renal terminal (Gajewska et al., 2024; Neuen et al., 2019; Rabizadeh et al., 2019).

Dapagliflozina y empagliflozina comparten este núcleo de acción farmacológica, aunque presentan pequeñas diferencias en afinidad por SGLT2, farmacocinética y perfil de eliminación. En la práctica, ambas se administran una vez al día y muestran un patrón similar de reducción de glucosa, peso y presión arterial, con escaso potencial de interacción farmacocinética pertinente, lo que facilita su integración en esquemas complejos de pacientes con alto riesgo cardiovascular que ya reciben múltiples fármacos.

Las diferencias finas en farmacocinética y farmacodinamia no se han traducido en grandes variaciones en los desenlaces cardiovasculares mayores, aunque sí se exploran posibles matices en subgrupos específicos, como fibrilación auricular o enfermedad renal crónica avanzada (Gajewska et al., 2024; Kasichayanula et al., 2014; Macha et al., 2014).

Los ensayos de desenlaces han sido el principal argumento para situar dapagliflozina y empagliflozina en el centro del debate sobre tratamiento de la diabetes tipo 2. El ensayo EMPA-REG OUTCOME, con más de 7 000 personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, mostró que empagliflozina redujo 14 % el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, además de disminuir 38 % la mortalidad cardiovascular, 32 % la mortalidad total y 35 % la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Estos resultados cambiaron la percepción de empagliflozina, que dejó de verse solo como hipoglucemiante para ser considerada una terapia con beneficio cardiovascular robusto (Zinman et al., 2015).

Por su parte, el estudio DECLARE–TIMI 58 evaluó dapagliflozina en más de 17 000 personas con diabetes tipo 2, una proporción importante de ellas sin enfermedad cardiovascular establecida, pero con múltiples factores de riesgo. Aunque el ensayo no demostró una reducción significativa del desenlace primario de eventos cardiovasculares mayores, sí evidenció una disminución de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca y un perfil muy favorable en la progresión de la enfermedad renal. El efecto preventivo sobre insuficiencia cardíaca y la protección renal fueron suficientemente consistentes para reorientar el interés clínico hacia estos desenlaces (Wiviott et al., 2019).

Ensayos posteriores, como DAPA-HF y DAPA-CKD (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de alto impacto y dapagliflozina) y EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved y EMPA-KIDNEY (ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la empagliflozina) ampliaron el campo de uso a pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, con o sin diabetes.

En estos contextos se documentaron reducciones significativas en hospitalización por insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la progresión renal y mejoras en calidad de vida, lo que consolidó la idea de un “beneficio cardiorrenal” que trasciende el control glucémico. Esta visión, más amplia, es la que hoy justifica que las guías recomienden inhibidores SGLT2 en personas con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular o renal (Heerspink, 2020; McGuire et al., 2021; McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020).

Aunque estos ensayos comparan cada fármaco frente a placebo, en los últimos años han surgido estudios que abordan directamente la comparación dapagliflozina versus empagliflozina. Un metaanálisis en red publicado en 2024 integró ensayos y estudios observacionales y concluyó

que ambas moléculas ofrecen una protección muy similar frente a eventos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio y hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencias pertinentes en mortalidad total o cardiovascular. De forma interesante, los autores encontraron una reducción algo más marcada de fibrilación auricular incidente con dapagliflozina, aunque esta señal aún requiere confirmación antes de derivar recomendaciones firmes (Sinha et al., 2024).

Estudios observacionales en práctica real han reforzado la impresión de equivalencia cardiovascular global. Una cohorte basada en registros nacionales no encontró diferencias claras en el riesgo de eventos isquémicos mayores o de hospitalización por insuficiencia cardíaca entre nuevos usuarios de dapagliflozina y empagliflozina durante el seguimiento, lo que respalda la idea de que en la vida cotidiana ambas se comportan de manera comparable para la mayoría de los desenlaces cardiovasculares (Bonnesen, 2024; J. Kim et al., 2024).

El perfil de seguridad de los inhibidores SGLT2, componente esencial de la “importancia” de estas terapias, ha sido descrito con detalle en ensayos y revisiones. Los efectos adversos más frecuentes son infecciones genitales micóticas, algunas infecciones urinarias, síntomas relacionados con depleción de volumen e hipotensión, junto con un riesgo bajo pero real de cetoacidosis diabética euglucémica.

Revisiones recientes concluyen que el aumento de infecciones genitales es un efecto de clase y que, aunque la cetoacidosis euglucémica es infrecuente, es más probable en situaciones de estrés metabólico como cirugía, infecciones agudas, ayuno o reducción brusca de insulina. En los grandes ensayos con empagliflozina y dapagliflozina, la hipoglucemia grave no aumentó frente a placebo y no se observaron señales consistentes de incremento de amputaciones o fracturas (Mascolo et al., 2022; Nelinson et al., 2021; Wiviott et al., 2019; Zinman et al., 2015).

En conjunto, la importancia de dapagliflozina y empagliflozina en el manejo de la diabetes tipo 2 no se limita a su efecto hipoglucemiante. Son fármacos que reducen hospitalización por insuficiencia cardíaca, enlentecen la progresión de la enfermedad renal y mejoran la supervivencia en poblaciones de alto riesgo, con un perfil de seguridad global aceptable y un comportamiento muy parecido entre ambas moléculas. Para esta tesis, estas evidencias proporcionan la base conceptual para considerar a dapagliflozina y empagliflozina como comparadores legítimos en términos de seguridad cardiovascular, efectividad en eventos “duros” y perfil de seguridad global, y justifican plenamente una revisión sistemática orientada a analizar si existen diferencias clínicamente significativas entre ellas.

2.2.3. Farmacocinética de Dapagliflozina y Empagliflozina.

La farmacocinética de dapagliflozina y empagliflozina permite entender por qué estos fármacos mantienen un efecto hipoglucemiante sostenido con una sola dosis diaria y cómo se comportan en contextos de deterioro renal o hepático. Ambas moléculas se caracterizan por una absorción oral rápida, una vida media de eliminación suficiente para una posología de una vez al día y un bajo potencial de interacciones mediadas por el citocromo P450. Sin embargo, difieren en algunos matices de metabolismo y eliminación que pueden ser pertinentes en pacientes con nefropatía o hepatopatía avanzadas, así como en la forma en que se vinculan con resultados cardiovasculares y renales a largo plazo (Kasichayanula et al., 2014; Scheen, 2015).

En el caso de dapagliflozina, los estudios de farmacocinética en adultos con diabetes tipo 2 muestran una absorción rápida y predecible, con un tiempo hasta la concentración máxima plasmática, o T_{max}, de aproximadamente 1 a 2 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta se sitúa alrededor de 78 por ciento, con una unión a proteínas plasmáticas cercana a 91 por ciento y un comportamiento lineal en un amplio rango de dosis. Estos parámetros respaldan el uso de dosis fijas de 10 mg una vez al día y explican por qué el fármaco produce una glucosuria estable durante 24 horas sin acumulación inesperada en el estado estacionario (Anderson, 2014; Kasichayanula et al., 2014).

Dapagliflozina se metaboliza principalmente en el hígado mediante la uridina difosfato glucuronosiltransferasa UGT1A9, que genera un metabolito 3 O glucurónido farmacológicamente inactivo. La participación de isoenzimas del citocromo P450 es mínima, por lo que el potencial de interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por CYP es bajo.

La eliminación del fármaco y sus metabolitos se produce sobre todo por vía renal y, en menor proporción, por vía fecal, con una fracción muy pequeña de dapagliflozina inalterada en orina. La vida media terminal se sitúa alrededor de 12 a 13 horas, lo que justifica la administración una vez al día sin acumulación pertinente y contribuye a una exposición plasmática estable, un aspecto importante cuando se buscan efectos cardiovasculares y renales sostenidos (Anderson, 2014; Dhillon, 2019; Kasichayanula et al., 2014).

En presencia de insuficiencia renal, la farmacocinética de dapagliflozina se modifica de forma característica. A medida que disminuye la tasa de filtración glomerular, aumenta la exposición plasmática, mientras que se reduce el volumen de glucosa excretada en orina debido a la menor carga filtrada. Esto se traduce en un efecto hipoglucemiante atenuado en estados de enfermedad renal crónica avanzada, aunque persisten mecanismos hemodinámicos como la

reducción de la presión intraglomerular y la natriuresis, lo que ayuda a explicar por qué en DAPA CKD se observaron beneficios renales y cardiovasculares incluso en pacientes con filtraciones relativamente bajas (Heerspink et al., 2020).

Desde la perspectiva de la seguridad, la mayor exposición plasmática obliga a vigilar la función renal y el estado de volumen, pero los estudios sugieren que, si se respetan los puntos de corte de filtración glomerular recomendados, no se produce un aumento desproporcionado de eventos adversos graves en este grupo (Kasichayanula et al., 2014; Scheen, 2015).

Empagliflozina comparte un patrón general similar. Tras su administración oral, se absorbe con rapidez, con un Tmax de aproximadamente 1,5 horas y una farmacocinética lineal en el rango de dosis clínicas, lo que respalda el uso de 10 y 25 mg una vez al día. En los estudios de múltiples dosis en pacientes con diabetes tipo 2, empagliflozina mostró un incremento proporcional de la exposición con la dosis y mantuvo un efecto glucosúrico persistente más allá de las 24 horas posteriores a la toma, con una vida media terminal de alrededor de 12 horas. La unión a proteínas plasmáticas se sitúa en torno a 86 por ciento, y el volumen de distribución es moderado, lo que sugiere una buena distribución tisular sin acumulación excesiva (Heise et al., 2013; Scheen, 2015).

En cuanto a la eliminación, los estudios con empagliflozina marcada con ^{14}C muestran que más del 95 por ciento de la radiactividad relacionada con el fármaco se recupera en orina y heces, con cerca de 40 por ciento excretado en orina y alrededor de 55 por ciento en heces. Entre 11 y 19 por ciento de la dosis se excreta como fármaco inalterado en orina, mientras que el resto corresponde a metabolitos glucurónidos inactivos formados por varias isoformas de UGT. La contribución del citocromo P450 a su metabolismo es limitada, y los estudios de interacción farmacocinética no han mostrado cambios clínicamente importantes al coadministrarla con metformina, pioglitazona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas u otros fármacos de uso frecuente en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Esto facilita su integración en esquemas terapéuticos complejos sin necesidad de ajustes frecuentes por interacciones (Macha et al., 2014; Mosley et al., 2015; Scheen, 2015).

La insuficiencia renal modifica de forma moderada la farmacocinética de empagliflozina. En sujetos con distintos grados de deterioro renal, una dosis única de 50 mg produce un aumento de la exposición plasmática y una reducción de la depuración renal, con menor excreción urinaria de glucosa a medida que la filtración glomerular disminuye. Sin embargo, el fármaco fue bien tolerado en todos los grados de función renal estudiados, y los autores concluyeron que no se

requiere un ajuste sistemático de dosis solo por la presencia de insuficiencia renal, aunque el efecto hipoglucemiante se atenúa en las etapas más avanzadas (Macha et al., 2014; Heise et al., 2013).

Estos hallazgos coinciden con las revisiones que señalan que los inhibidores SGLT2 mantienen efectos hemodinámicos y renoprotectores, incluso cuando la glucosuria disminuye de forma importante, lo que se refleja en los beneficios observados en los ensayos EMPEROR y EMPA-KIDNEY sobre hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal (Packer et al., 2020; Scheen, 2015).

En la práctica clínica, la combinación de vida media en torno a 12 horas, biodisponibilidad adecuada, baja dependencia de vías CYP y la posibilidad de dosificación una vez al día hace que tanto dapagliflozina como empagliflozina sean percibidas como opciones sencillas de incorporar a esquemas terapéuticos de larga duración.

Las diferencias en el peso relativo del metabolismo hepático frente a la excreción inalterada, y en la respuesta en función del grado de filtración glomerular, son más finas, pero pueden ayudar a individualizar la elección en pacientes con hepatopatía o nefropatía avanzada. Desde la perspectiva de este estudio, estos rasgos farmacocinéticos sostienen un perfil de exposición estable que contribuye a la efectividad cardiovascular en desenlaces duros y, al mismo tiempo, condicionan aspectos clave del perfil de seguridad global, como el riesgo de depleción de volumen, hipotensión o eventos renales agudos en personas con filtración muy baja, que serán analizados en secciones posteriores.

2.2.4. Farmacodinámica de Dapagliflozina y Empagliflozina.

La farmacodinámica de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 ayuda a entender por qué fármacos diseñados para reducir glucosa terminan mostrando beneficios claros en insuficiencia cardíaca, progresión renal y eventos cardiovasculares mayores. Dapagliflozina y empagliflozina actúan sobre el cotransportador SGLT2 localizado en el túbulo contorneado proximal, responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa filtrada en el glomérulo. Al bloquear este transportador disminuye el umbral renal de glucosa, aumenta la glucosuria y se reduce la glucemia de manera independiente de la insulina. Esta independencia relativa de la secreción de insulina es especialmente útil en personas con resistencia marcada a la insulina o con reserva beta pancreática disminuida, que son escenarios típicos de la diabetes tipo 2 avanzada (Scheen, 2015).

El aumento de la excreción urinaria de glucosa se acompaña de natriuresis y diuresis osmótica. Esta combinación produce una reducción moderada pero sostenida del volumen plasmático y de la presión arterial sistólica, junto con una pequeña pérdida de peso corporal, que suele situarse en torno a dos o tres kilogramos con el uso crónico. Metaanálisis y revisiones han documentado descensos promedio de 3 a 5 mmHg en la presión arterial sistólica y reducciones de peso de aproximadamente 2 a 3 kg con inhibidores SGLT2, sin incremento pertinente de la frecuencia cardíaca. Estos cambios hemodinámicos y metabólicos aportan un primer sustrato fisiológico para explicar la menor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la mejora del perfil de riesgo cardiovascular observados en los ensayos de desenlaces (Neuen et al., 2019; Zelniker et al., 2019).

A nivel renal, la inhibición de SGLT2 reduce la reabsorción conjunta de sodio y glucosa en el túbulo proximal y aumenta la llegada de sodio a la mácula densa. Este incremento de sodio reaviva la retroalimentación túbulo glomerular, induce vasoconstricción relativa de la arteriola aferente y disminuye la presión intraglomerular.

El resultado es una atenuación de la hiperfiltración glomerular típica de las fases iniciales de la nefropatía diabética. En la práctica clínica esto se traduce en una caída inicial discreta de la tasa de filtración glomerular estimada en las primeras semanas, seguida de una pendiente más lenta de deterioro renal a largo plazo. Ensayos como DAPA CKD y los análisis renales de estudios cardiovasculares han demostrado que estos cambios se asocian con menor progresión hacia enfermedad renal terminal, menos necesidad de terapia de reemplazo renal y menor riesgo de muerte por causa renal (Heerspink, 2020; Neuen et al., 2019).

En el caso de dapagliflozina, los estudios DAPA-HF y DAPA-CKD han descrito un patrón coherente de efectos farmacodinámicos. Se observa reducción de la presión arterial, disminución del volumen extracelular, descenso de la albuminuria y mejoría de la clase funcional en insuficiencia cardíaca, junto con menor tasa de hospitalización y enlentecimiento de la progresión renal. Lo llamativo es que estos beneficios se documentan tanto en personas con diabetes como en personas sin diabetes, lo que refuerza la idea de que el mecanismo de protección cardiorrenal va más allá de la simple reducción de glucosa (McMurray et al., 2019; Heerspink et al., 2020).

Empagliflozina ha mostrado un patrón muy similar. En EMPA-REG OUTCOME la reducción de muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca apareció de forma relativamente temprana tras el inicio del tratamiento, antes de que pudieran esperarse cambios importantes en la progresión de la aterosclerosis.

En los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, empagliflozina redujo el desenlace combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida o preservada, también independientemente de la presencia de diabetes. Estos hallazgos han fortalecido la hipótesis de que la mejoría de la sobrecarga de volumen, la disminución de la presión de llenado y la reducción de la rigidez arterial son piezas centrales del beneficio clínico de los inhibidores SGLT2 en insuficiencia cardíaca (Anker et al., 2021; Packer et al., 2020; Zinman et al., 2015).

Además de los efectos hemodinámicos, múltiples revisiones mecanísticas han planteado otros mecanismos complementarios. Uno de los más discutidos es el cambio del metabolismo energético miocárdico hacia una mayor utilización de cuerpos cetónicos. Estos sustratos podrían ser más eficientes que la glucosa o los ácidos grasos en determinadas condiciones de insuficiencia cardíaca, lo que permitiría al miocardio trabajar con menos consumo de oxígeno por unidad de energía generada. Otros trabajos han descrito reducción del estrés oxidativo y de la inflamación sistémica, descenso de niveles de ácido úrico, modulación del intercambiador sodio hidrógeno a nivel cardíaco y renal y aumento del hematocrito, posiblemente por hemoconcentración combinada con un estímulo moderado de la eritropoyesis (Lopaschuk, Verma, et al., 2020).

Ninguno de estos mecanismos por sí solo explica todos los hallazgos clínicos, pero en conjunto ayudan a entender por qué dapagliflozina y empagliflozina logran reducir hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y enlentecer la progresión renal, incluso con descensos modestos de hemoglobina glucosilada. La farmacodinámica de clase ofrece un marco coherente: disminución de la glucosa circulante y de la glucotoxicidad, reducción de la sobrecarga de volumen y de la presión arterial, mejora del perfil hemodinámico renal y, en paralelo, una modulación favorable de vías metabólicas e inflamatorias implicadas en el daño cardiovascular y renal (Neuen et al., 2019; Scheen, 2015; Zelniker et al., 2019).

Desde la perspectiva específica de este estudio, la farmacodinámica de dapagliflozina y empagliflozina se conecta de forma directa con tres dimensiones centrales. Primero, con la seguridad cardiovascular, porque la reducción de volumen, presión arterial y presión intraglomerular disminuye la probabilidad de descompensaciones de insuficiencia cardíaca y de deterioro renal acelerado, que son desenlaces fuertemente ligados a mortalidad cardiovascular. Segundo, con la efectividad cardiovascular clínica en eventos duros, ya que los cambios hemodinámicos y metabólicos descritos se han asociado en los ensayos con menor mortalidad

cardiovascular, menos hospitalizaciones y una supervivencia libre de eventos más prolongada. Tercero, con el perfil de seguridad global, porque los mismos mecanismos que explican los beneficios pueden relacionarse con efectos adversos previsibles, como depleción de volumen, hipotensión sintomática y aumento de infecciones genitourinarias debido a la glucosuria, que deben vigilarse de manera sistemática en la práctica cotidiana.

La dapagliflozina y empagliflozina comparten un núcleo farmacodinámico común que explica buena parte de sus beneficios cardiovasculares y renales, mientras que las diferencias finas entre moléculas parecen menos importantes que el efecto de clase a la luz de la evidencia disponible. Las particularidades de cada fármaco se exploran mejor al analizar resultados comparativos directos y perfiles de seguridad detallados, que se abordan en otras secciones del marco teórico y en la revisión sistemática que sustenta esta tesis.

2.2.5. Costo beneficio de los tratamientos con Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes.

La evaluación económica de los inhibidores SGLT2 se ha convertido en un componente clave para decidir su incorporación en guías clínicas y formularios, sobre todo en sistemas de salud con recursos limitados. La evidencia disponible muestra un patrón bastante consistente: dapagliflozina y, en menor medida, empagliflozina implican un costo farmacológico directo más alto que los hipoglucemiantes tradicionales, pero este mayor gasto inicial se compensa, en parte, por la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, la menor progresión de la enfermedad renal crónica y, en algunos contextos, la disminución de mortalidad cardiovascular. Estos efectos se traducen en ganancias de años de vida ajustados por calidad (QALY) y en potenciales ahorros indirectos a mediano y largo plazo, especialmente cuando se usan en pacientes de alto riesgo cardiovascular y renal (McEwan, 2020; McEwan et al., 2024).

En el caso de dapagliflozina, la evidencia en enfermedad renal crónica es particularmente sólida. Un análisis económico basado en el ensayo DAPA-CKD mostró que añadir dapagliflozina al tratamiento estándar en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes ofrece una razón de costo efectividad incremental dentro de los umbrales aceptados para varios sistemas sanitarios de ingresos altos, debido a la reducción de progresión a terapia de reemplazo renal, hospitalizaciones y mortalidad (McEwan et al., 2024).

De forma complementaria, estudios de costo utilidad realizados en países de ingresos medios y altos, como Tailandia, Costa Rica y República Dominicana, han encontrado que dapagliflozina incrementa los QALY y, en varios escenarios, se posiciona como una opción costo

efectiva para la enfermedad renal crónica cuando se aplica en poblaciones de alto riesgo y se incorporan los costos evitados por diálisis y hospitalizaciones (Ordoñez et al., 2022a; Ordoñez et al., 2022b; Ordoñez et al., 2022c; Vareesangthip et al., 2022). Esta convergencia de resultados deja un mensaje importante para la gestión sanitaria: el valor económico de dapagliflozina se observa con mayor fuerza en los contextos donde sus beneficios clínicos sobre eventos renales y cardiovasculares son más evidentes.

En insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, el análisis de costo efectividad basado en DAPA-HF en varios países europeos también muestra que dapagliflozina, añadida al tratamiento estándar, reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular a un costo por QALY ganado que se mantiene por debajo de los umbrales habituales de disposición a pagar de esos sistemas de salud. El beneficio económico es mayor en los pacientes con riesgo basal más alto, en quienes las hospitalizaciones y los desenlaces cardiovasculares duros representan una proporción importante del gasto total (McEwan et al., 2024). De este modo, la dimensión económica se alinea con la dimensión de efectividad en eventos “duros” que estructura la pregunta de investigación del presente estudio.

La literatura de evaluaciones económicas en enfermedad renal crónica ha sido sintetizada en revisiones recientes. Un trabajo que integró 14 estudios de diferentes países concluyó que la adición de dapagliflozina al estándar de cuidado resultó costo efectiva o altamente costo efectiva en la mayoría de los contextos analizados, incluidos países de ingresos medios, cuando se consideraron horizontes temporales suficientemente largos y se incluyó la reducción de progresión a enfermedad renal terminal y la menor necesidad de hospitalización (Wang et al., 2024). En este tipo de análisis, el mensaje implícito es que el “retorno” económico de los inhibidores SGLT2 depende de dejar que sus efectos clínicos se expresen a lo largo del tiempo, algo que a veces choca con la lógica de presupuestos anuales fragmentados.

Empagliflozina también ha sido evaluada desde la perspectiva económica, sobre todo en el contexto de insuficiencia cardíaca. Modelos basados en los datos de los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, así como en análisis de práctica real, han mostrado que añadir empagliflozina al tratamiento estándar en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada genera QALY adicionales y reduce hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, con razones de costo efectividad dentro de los umbrales habituales en sistemas de salud europeos y de otros países de altos ingresos.

En general, estas evaluaciones concluyen que empagliflozina es una opción costo efectiva cuando se dirige a pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, especialmente si el precio se sitúa en rangos negociados y si se priorizan las poblaciones con mayor riesgo de descompensación y hospitalización (Davis et al., 2024; Hallinen et al., 2023).

Sin embargo, no todos los escenarios son igual de favorables. Algunos análisis de empagliflozina en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada han señalado que, aunque se reducen las hospitalizaciones, la ganancia en QALY puede ser modesta en relación con el costo del fármaco, lo que conduce a razones de costo efectividad altas cuando se usan precios típicos de mercados de altos ingresos. En esos casos, la decisión de financiación se vuelve más compleja y obliga a considerar umbrales de disposición a pagar, prioridades de cada sistema y la posibilidad de negociación de precios. Esta heterogeneidad recuerda que la relación costo beneficio no es un atributo fijo del medicamento, sino un resultado que depende de la indicación concreta, del perfil de riesgo de la población y del contexto económico (Davis et al., 2024).

Los estudios de países de ingresos medios muestran un matiz importante que conecta directamente con la equidad en salud. Análisis de costo utilidad en Tailandia y Malasia, por ejemplo, han concluido que dapagliflozina para enfermedad renal crónica puede ser costo efectivo siempre que el precio del medicamento se ajuste a la capacidad de pago local y que se priorice su uso en pacientes con alto riesgo de progresión renal, donde el ahorro por diálisis evitada es considerable (Lim et al., 2023b; Vareesangthip et al., 2022). Estos trabajos dejan claro que el mismo fármaco puede pasar de ser considerado “costoso e inaccesible” a ser visto como una inversión razonable si se acompaña de políticas de fijación de precios, acuerdos de riesgo compartido o compras centralizadas que reduzcan el precio de adquisición.

Análisis globales han explorado escenarios de precios objetivo para la clase SGLT2 en países de ingresos bajos y medios. Un estudio de modelización estimó que los inhibidores SGLT2 podrían ser ampliamente costos efectivos si sus precios anuales descendieran a valores cercanos a los 200–300 dólares por persona, muy por debajo de muchos precios de lista actuales, lo que pone sobre la mesa la diferencia entre el costo de producción y el precio de mercado. Además, este trabajo subraya que, cuando se consideran de forma conjunta los beneficios sobre eventos cardiovasculares, renales y mortalidad, los SGLT2 se convierten en una herramienta con un potencial impacto poblacional importante si se resuelven las barreras económicas (Basu et al., 2021).

La literatura económica sugiere que tanto dapagliflozina como empagliflozina ofrecen una relación costo beneficio favorable en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular o renal, especialmente cuando se integran en programas de manejo de insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. No existe una “ganadora absoluta” en términos económicos, y las diferencias entre moléculas suelen ser pequeñas y sensibles a supuestos de precio, tasas de hospitalización y horizontes temporales. La decisión óptima para cada sistema de salud pasa por combinar la evidencia clínica de efectividad en eventos duros, el perfil de seguridad, los precios reales negociados y las prioridades de cobertura, algo que en países de ingresos medios se vuelve un debate tanto técnico como ético.

2.2.5.1. Síntesis crítica del costo beneficio en el contexto Panameño. Cuando se integran los datos clínicos y económicos, el panorama para dapagliflozina y empagliflozina en el contexto de América Latina y, por extensión, de Panamá, resulta complejo, pero esperanzador. Los estudios de costo utilidad en enfermedad renal crónica han demostrado que la adición de dapagliflozina al tratamiento estándar suele ser costo efectivo en países de ingresos medios, especialmente cuando se concentra en pacientes con alto riesgo de progresión renal. En Costa Rica y República Dominicana, por ejemplo, los análisis presentados en revistas de farmacoeconomía y en congresos internacionales mostraron que dapagliflozina genera ganancias en QALY y puede reducir costos totales cuando se consideran las hospitalizaciones evitadas y el retraso en el inicio de la diálisis, con razones de costo efectividad por debajo de los umbrales aceptados por esos sistemas de salud (Ordoñez et al., 2022a; Ordoñez et al., 2022b; Ordoñez et al., 2022c).

Un estudio de costo utilidad titulado HTA5 evaluó dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica en Panamá, utilizando datos de DAPA-CKD y parámetros económicos ajustados al contexto panameño. Este trabajo concluyó que dapagliflozina puede considerarse costo efectiva en el escenario de la seguridad social panameña cuando se dirige a pacientes con enfermedad renal crónica en riesgo de progresión, ya que los costos adicionales del fármaco se compensan con la reducción de progresión a enfermedad renal terminal, menor necesidad de terapia sustitutiva y menos hospitalizaciones por complicaciones cardiovasculares y renales (Ordoñez et al., 2022c). Aunque se trata de un análisis de modelización con sus propias limitaciones, representa un punto de partida concreto para la discusión local, porque no se basa en extrapolaciones genéricas, sino en supuestos económicos y de precios específicos de la región.

En términos de equidad y sostenibilidad, estos resultados tienen un peso particular en un sistema fragmentado como el panameño, donde el gasto sanitario se concentra en gran medida en hospitalizaciones por descompensaciones cardiovasculares, complicaciones de la diabetes y enfermedad renal crónica avanzada. Cada ingreso por insuficiencia cardíaca, cada paciente que progresa a diálisis y cada evento cardiovascular mayor no solo implican sufrimiento humano, sino también un impacto fuerte en el presupuesto de la Caja de Seguro Social y del Ministerio de Salud. Bajo esta mirada, el costo beneficio de dapagliflozina y empagliflozina no puede evaluarse únicamente observando el precio del frasco, sino el balance global entre el gasto farmacéutico y los costos evitados por hospitalizaciones, procedimientos de alta complejidad y pérdida de productividad.

Análisis internacionales sobre acceso y precios de los SGLT2 subrayan, además, que en muchos países los precios de lista siguen siendo una barrera significativa. Un estudio sobre precios objetivo para medicamentos innovadores en diabetes concluyó que, para que los SGLT2 fueran coste efectivos de forma amplia en países de ingresos bajos y medios, sus precios tendrían que situarse muy por debajo de los actuales, lo que plantea la necesidad de estrategias activas de negociación, acuerdos de volumen y posible incorporación de genéricos en el futuro (Basu et al., 2021). Este tipo de evidencia sugiere que, incluso si la relación costo efectividad es favorable en términos técnicos, la implementación real en sistemas como el panameño dependerá de decisiones de política farmacéutica, capacidad de negociación y priorización de grupos de alto riesgo.

Estudios recientes en Estados Unidos han mostrado que los costos de bolsillo asociados a los SGLT2 siguen siendo elevados para muchos pacientes, y que una mayor carga de gasto de bolsillo se asocia con menor probabilidad de intensificar el tratamiento con SGLT2 o agonistas del receptor GLP-1. Aunque estos datos provienen de un contexto muy distinto al panameño, el mensaje de fondo es extrapolable: cuando el costo recae sobre el paciente, la adherencia y la equidad se resienten, y los beneficios clínicos potenciales se diluyen (Luo et al., 2023). En un país como Panamá, donde coexisten asegurados, no asegurados y esquemas mixtos, las decisiones sobre si financiar dapagliflozina o empagliflozina en el sector público tienen una dimensión ética clara, porque definen quién puede acceder a terapias con beneficio cardiovascular demostrado y quién queda excluido por razones económicas.

La evidencia específica de empagliflozina en términos de costo efectividad en América Latina es escasa, pero los modelos europeos y asiáticos sugieren que, cuando se focaliza en

insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida o en pacientes con alto riesgo cardiovascular, empagliflozina puede ser una alternativa costo efectiva, siempre que el precio se ajuste y que las ganancias en hospitalizaciones evitadas y calidad de vida se incorporen de manera adecuada a los modelos económicos (Davis et al., 2024; Hallinen et al., 2023). Esto abre la puerta a que, en escenarios como el panameño, la elección entre dapagliflozina y empagliflozina dependa no solo de los datos clínicos, sino también de las condiciones de precio, disponibilidad y acuerdos comerciales que logren las instituciones con la industria farmacéutica.

En conjunto, la síntesis crítica para Panamá sugiere un escenario de “oportunidad condicionada”. La evidencia clínica respalda el uso de dapagliflozina y empagliflozina en pacientes con alto riesgo cardiovascular y renal, y los estudios de costo efectividad, incluyendo el HTA panameño, indican que estas terapias pueden ser una inversión razonable cuando se aplican de forma priorizada y acompañadas de políticas de precios adecuadas.

Al mismo tiempo, persisten vacíos importantes: faltan más estudios locales que integren información real sobre costos, patrones de prescripción, adherencia terapéutica y capacidad presupuestaria. También se requiere un debate transparente sobre cómo priorizar a los pacientes con mayor beneficio clínico potencial. Desde la perspectiva de la presente revisión sistemática, este contexto refuerza la importancia de evaluar no solo la seguridad y la efectividad cardiovascular comparada de dapagliflozina y empagliflozina, sino también la forma en que estos resultados pueden orientar decisiones relacionadas con el acceso, la equidad y la sostenibilidad en el sistema de salud panameño.

2.2.6. Indicaciones médicas referentes al uso de Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes.

La indicación de dapagliflozina y empagliflozina ha evolucionado desde un enfoque centrado casi solo en el control glucémico hacia un modelo claramente cardiorrenal. Hoy se consideran fármacos hipoglucemiantes y, al mismo tiempo, medicamentos para reducir riesgo cardiovascular y renal en personas con diabetes tipo 2 y en algunos pacientes sin diabetes, pero con insuficiencia cardiaca o enfermedad renal crónica. Esta ampliación de indicaciones se apoya en ensayos de desenlaces y ha sido incorporada tanto en las agencias regulatorias como en las guías de práctica clínica internacionales (Heerspink, 2020; McMurray et al., 2019; Wiviott et al., 2019; Zinman et al., 2015).

En el caso de dapagliflozina, la ficha técnica autorizada por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) indica su uso como tratamiento oral en adultos con diabetes mellitus

tipo 2, como coadyuvante de dieta y ejercicio, sola o combinada con otros hipoglucemiantes, cuando el control glucémico es insuficiente (Agencia Europea de Medicamentos [EMA], 2023; Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos [FDA], 2023) A esta indicación clásica se añaden tres bloques de uso de enorme interés clínico. Primero, la reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo múltiples, sustentada en el ensayo DECLARE–TIMI 58, que mostró una disminución del desenlace combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (Wiviott et al., 2019). Segundo, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida, independientemente de la presencia de diabetes, donde DAPA-HF documentó menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y menor mortalidad cardiovascular frente a placebo, sobre el estándar de cuidado (McMurray et al., 2019). Tercero, la reducción del riesgo de deterioro sostenido de la filtración glomerular, enfermedad renal terminal, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular en adultos con enfermedad renal crónica, con o sin diabetes, respaldada por los resultados de DAPA-CKD (Heerspink, 2020; Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos [FDA], 2022).

Empagliflozina comparte gran parte de este espectro, con matices propios. La información de producto aprobada por la FDA y la EMA señala su uso para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2 como coadyuvante de dieta y ejercicio, con especial énfasis en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (Agencia Europea de Medicamentos [EMA], 2025; Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos [FDA], 2022). A partir de EMPA-REG OUTCOME, empagliflozina está indicada para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, dado que en este ensayo se observó una reducción significativa de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad total frente a placebo (Zinman et al., 2015). Posteriormente, los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved ampliaron la indicación a adultos con insuficiencia cardíaca sintomática, con fracción de eyección reducida o preservada, con o sin diabetes, para disminuir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (Anker et al., 2021; Packer et al., 2020). Más recientemente, el ensayo EMPA-KIDNEY demostró que empagliflozina reduce la progresión de la enfermedad renal y la combinación de eventos renales mayores o muerte cardiovascular en adultos con enfermedad renal crónica, lo que ha impulsado su aprobación en este grupo de

pacientes en varias agencias regulatorias (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023; Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos [FDA], 2022)

Las guías de práctica clínica han traducido estas evidencias en recomendaciones concretas. Las Normas de Atención de la Diabetes de la Asociación Americana de Diabetes 2024 indican que, en personas con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica documentada, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, se debe considerar un inhibidor SGLT2 con beneficio demostrado en eventos cardiovasculares o renales, independientemente del valor de hemoglobina glucosilada o del uso de metformina. En este grupo se mencionan explícitamente dapagliflozina y empagliflozina como opciones preferentes para reducir muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de la nefropatía(Asociación Americana de Diabetes [ADA], 2024). Estas recomendaciones reflejan un cambio de paradigma. La elección del fármaco ya no se basa solo en “bajar azúcar”, sino en aportar protección en órganos diana.

De forma concordante, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular recomiendan utilizar inhibidores SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, con el objetivo de reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular y progresión de enfermedad renal. El documento de ESC y Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), sitúa a empagliflozina y dapagliflozina como fármacos de primera línea en pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular, a menudo por delante de otros hipoglucemiantes que solo han demostrado beneficio glucémico (Cosentino et al., 2020). Esta visión también es reforzada por revisiones narrativas recientes que describen a los inhibidores SGLT2 como nuevo estándar de cuidado para la protección cardiovascular, renal y metabólica en diabetes tipo 2, destacando su valor más allá de la reducción de glucemia (Seidu et al., 2024).

Las indicaciones médicas de dapagliflozina y empagliflozina funcionan como un “mapa clínico” que conecta los tres ejes conceptuales definidos. En primer lugar, la seguridad cardiovascular, porque las aprobaciones regulatorias exigen demostrar que no aumentan eventos cardiovasculares mayores y, en muchos casos, que los reducen. En segundo lugar, la efectividad clínica en eventos “duros”, ya que la justificación de su uso en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal se apoya en reducciones de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión a terapia sustitutiva.

En tercer lugar, el perfil de seguridad global, porque todas estas indicaciones se acompañan de recomendaciones sobre a quién no prescribir, cuándo ajustar dosis según función renal y en qué situaciones suspender de forma temporal el tratamiento para evitar cetoacidosis o descompensaciones hemodinámicas. En contextos de recursos limitados, como muchos sistemas latinoamericanos, comprender con precisión estas indicaciones permite priorizar el uso de dapagliflozina y empagliflozina para aquellos pacientes en quienes el beneficio cardiorrenal esperado es mayor, optimizando así la relación entre impacto clínico y gasto sanitario.

2.3. Complementos clínicos comparativos entre Dapagliflozina y Empagliflozina.

2.3.1. Seguridad cardiovascular y eventos clínicos mayores.

La seguridad cardiovascular de los inhibidores SGLT2 dejó de ser solo un requisito regulatorio y se convirtió en el corazón de la elección terapéutica en diabetes tipo 2. Los ensayos pivotaes EMPA-REG OUTCOME, para empagliflozina, y DECLARE-TIMI 58, para dapagliflozina, demostraron que estos fármacos no solo son “seguros” desde el punto de vista cardiovascular, sino que además reducen de forma consistente la hospitalización por insuficiencia cardíaca y enlentecen la progresión del daño renal, manteniendo un perfil aceptable de eventos adversos frente a placebo, sobre la base del tratamiento estándar.

En EMPA-REG OUTCOME, empagliflozina redujo el desenlace combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal, además de disminuir de manera marcada la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en una población de diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida. En DECLARE-TIMI 58, dapagliflozina mostró una reducción significativa en el compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, junto con beneficios renales, en una cohorte que incluía tanto prevención secundaria como primaria. Estos hallazgos fueron el primer paso para considerar la seguridad cardiovascular como un eje central, y no solo como una barrera regulatoria que había que cumplir (McGuire et al., 2021; Wiviott et al., 2019; Zelniker et al., 2019; Zinman et al., 2015).

A partir de estos ensayos individuales, varios metaanálisis consolidaron el concepto de “efecto de clase” de los inhibidores SGLT2 en la reducción de eventos cardiovasculares mayores y desenlaces cardiorrenales. Un metaanálisis de grandes ensayos de resultados confirmó que, en conjunto, los SGLT2 reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, el compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca y los desenlaces renales, con un beneficio especialmente robusto sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la

progresión de enfermedad renal. Otro análisis, centrado en personas con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, mostró que estos beneficios se mantienen tanto en prevención secundaria como en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, lo que refuerza que el impacto de la clase no se limita solo a los casos “muy enfermos” sino que se extiende a un espectro más amplio de riesgo. Estas síntesis apoyan la idea de que, antes de entrar en comparaciones finas entre dapagliflozina y empagliflozina, existe una base sólida de beneficio cardiovascular compartido (McGuire et al., 2021; Zelniker et al., 2019).

Los estudios de “vida real”, han añadido una capa importante de información, porque reflejan poblaciones más heterogéneas, con comorbilidades diversas y patrones de prescripción menos controlados que en los ensayos clínicos. En una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 tratados en la práctica clínica, el inicio de dapagliflozina o empagliflozina se asoció con reducciones comparables en eventos cardiovasculares mayores, mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, sin diferencias significativas entre ambas moléculas en los desenlaces primarios.

Resultados similares se han descrito en análisis que utilizaron técnicas de ponderación por probabilidad inversa del tratamiento o emulación de ensayo clínico, donde la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca fue muy parecida entre usuarios de dapagliflozina y de empagliflozina. Este tipo de estudios aporta tranquilidad, porque sugiere que la equivalencia observada en los análisis globales también se mantiene en condiciones menos ideales, más parecidas a las de los sistemas de salud reales (Bonnesen, 2024; J. Kim et al., 2024; Lim et al., 2023b).

Al mismo tiempo, han aparecido trabajos que señalan pequeñas diferencias potenciales, sobre todo en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Un estudio de cohorte multicéntrico con más de veintiocho mil pacientes con insuficiencia cardíaca, nuevo uso de inhibidor SGLT2 y seguimiento de un año encontró que quienes iniciaban empagliflozina presentaban una menor probabilidad del desenlace combinado de mortalidad por cualquier causa u hospitalización, en comparación con quienes iniciaban dapagliflozina, con un hazard ratio alrededor de 0,90 para el desenlace compuesto. No se observaron diferencias claras en mortalidad aislada, y tampoco se identificaron discrepancias pertinentes en la incidencia de eventos adversos graves. Estos resultados han sido interpretados con cautela: sugieren que en ciertos fenotipos, como la insuficiencia cardíaca, podría existir una ligera ventaja de empagliflozina en desenlaces compuestos, pero la magnitud de la diferencia es pequeña y puede estar influida por patrones de

prescripción, características basales distintas o factores residuales no medidos (Modzelewski et al., 2024).

Estudios de efectividad comparativa en registros de gran tamaño han explorado la posibilidad de diferencias en subgrupos específicos. Algunos análisis sugieren que, en determinados contextos de riesgo muy elevado, empagliflozina podría asociarse con un ligero menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, mientras que dapagliflozina podría mostrar una señal algo más favorable en fibrilación auricular incident. Sin embargo, estos matices no se han traducido en una pauta clara que permita afirmar que una molécula sea sistemáticamente superior a la otra en toda la población de diabetes tipo 2. Más bien, pintan un escenario de equivalencia general, donde las pequeñas divergencias observadas dependen del tipo de población, del desenlace analizado y de la metodología empleada, y donde la interpretación prudente exige evitar conclusiones categóricas (Kim et al., 2024).

Si se mira todo este cuadro con cierta distancia, la conclusión que emerge es que tanto dapagliflozina como empagliflozina contribuyen de manera sólida a mejorar la seguridad cardiovascular en personas con diabetes tipo 2, especialmente al reducir hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y enlentecer la progresión de la enfermedad renal, y que sus efectos sobre eventos cardiovasculares mayores y mortalidad son, en la práctica, muy similares. Las posibles diferencias en desenlaces específicos, como fibrilación auricular o algunos compuestos en insuficiencia cardíaca, hoy se leen más como hipótesis de trabajo y como señales que merecen seguimiento, que como criterios definitivos para recomendar una u otra molécula de forma excluyente. Para la dimensión de “seguridad cardiovascular y eventos clínicos mayores” de la presente investigación, esta evidencia respalda la idea de que la comparación entre dapagliflozina y empagliflozina debe centrarse en matices finos y en el contexto clínico individual, más que en la búsqueda de una “ganadora absoluta” en términos de protección cardiovascular.

2.3.2. Perfil de seguridad global y efectos adversos asociados al tratamiento.

El perfil de seguridad global de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 se caracteriza por la presencia de eventos adversos frecuentes, pero en su mayoría prevenibles y manejables, junto con complicaciones poco comunes, aunque potencialmente graves. Las revisiones narrativas y de farmacovigilancia coinciden en que los efectos más habituales son infecciones genitales micóticas, infecciones urinarias en algunos pacientes, síntomas relacionados con depleción de volumen como mareos o hipotensión y un pequeño riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica, mientras que la hipoglucemia pertinente aparece sobre todo

cuando se combinan con insulina o sulfonilureas. Este patrón ha sido descrito tanto en ensayos clínicos como en datos de vida real y se mantiene de forma bastante homogénea para dapagliflozina y empagliflozina, lo que refuerza la idea de un efecto de clase más que de diferencias marcadas entre moléculas (Mascolo et al., 2022; Nelinson et al., 2021).

Las infecciones urogenitales son probablemente el evento adverso más característico de los inhibidores SGLT2. Metaanálisis recientes muestran un aumento claro de infecciones genitales micóticas, con riesgos relativos cercanos a tres veces frente a otros hipoglucemiantes, mientras que el incremento en infecciones urinarias es más discreto y a menudo difícil de separar del propio riesgo basal asociado a la diabetes. Estudios específicos sobre urogenitales han documentado que el riesgo se concentra en mujeres, personas con historia previa de candidiasis y pacientes con mal control glucémico, pero las tasas absolutas suelen ser bajas y responden bien a tratamiento antimicótico o antibiótico sin necesidad de suspender de forma definitiva el fármaco.

En los grandes ensayos cardiovasculares con empagliflozina y dapagliflozina, las tasas de infecciones genitales fueron mayores que con placebo pero sin diferencias consistentes entre moléculas, por lo que se interpreta como un efecto de clase, siempre que se haga educación al paciente sobre higiene, síntomas de alarma y consulta oportuna (Confederat et al., 2025; Mascolo et al., 2022).

La cetoacidosis diabética euglucémica representa un evento poco frecuente pero clínicamente muy pertinente. Las revisiones más recientes señalan que el uso de inhibidores SGLT2 se asocia a un pequeño número de casos de cetoacidosis con glucemias normales o solo moderadamente elevadas, lo que puede retrasar el diagnóstico si el clínico no está alerta. Los desencadenantes descritos incluyen cirugía mayor, infecciones graves, dietas muy bajas en carbohidratos, ayuno prolongado, reducción brusca de insulina y deshidratación. Los datos integrados de ensayos y estudios observacionales coinciden en que la incidencia absoluta es baja, pero el cuadro puede ser grave si no se reconoce a tiempo, por lo que las guías recomiendan suspender el fármaco antes de grandes intervenciones, evitar su uso en situaciones de estrés metabólico intenso y educar al paciente y al equipo de salud sobre los síntomas iniciales de cetoacidosis. Hasta ahora, ni los ensayos clínicos ni las series de casos han demostrado diferencias robustas en el riesgo de cetoacidosis entre dapagliflozina y empagliflozina, de modo que la prevención se centra más en identificar factores de riesgo que en preferir una molécula sobre otra (Morace et al., 2024).

En el análisis de seguridad también se ha prestado atención a eventos menos frecuentes como amputaciones, fracturas óseas y gangrena de Fournier. Algunas señales iniciales surgieron con canagliflozina, pero los metaanálisis posteriores no han confirmado un incremento homogéneo de estos riesgos para toda la clase y, en el caso concreto de dapagliflozina y empagliflozina, las tasas de amputaciones y fracturas en ensayos y cohortes grandes han sido bajas y sin aumentos consistentes frente a comparadores. Las notificaciones de gangrena de Fournier asociada a inhibidores SGLT2 son muy escasas en términos absolutos y, aunque obligan a mantener una vigilancia clínica cuidadosa, no justifican por sí solas evitar su uso en pacientes con alto beneficio esperado. En la práctica, esto implica valorar factores individuales como enfermedad vascular periférica, neuropatía avanzada, pie diabético previo o riesgo de caídas, antes que suponer diferencias importantes entre dapagliflozina y empagliflozina en estos desenlaces (Mascolo et al., 2022).

Los estudios comparativos que enfrentan de forma indirecta o directa dapagliflozina y empagliflozina sugieren que el perfil de seguridad global es muy similar. Cohortes nacionales y estudios de emulación de ensayos han analizado tasas de eventos adversos graves, insuficiencia renal aguda, hipoglucemia grave, infecciones genitourinarias y cetoacidosis, sin encontrar diferencias clínicamente pertinentes entre ambas moléculas, más allá de variaciones pequeñas en algunos desenlaces que no se reproducen de forma sistemática entre estudios. Algún trabajo ha señalado ligeras diferencias en fracturas o en hipotensión sintomática, pero estas variaciones son modestas y podrían estar influidas por el tipo de pacientes a los que se prescribe cada fármaco o por los esquemas de combinación terapéutica.

En conjunto, la literatura apoya la idea de que la elección entre dapagliflozina y empagliflozina, desde la óptica de seguridad global, debería basarse más en el contexto clínico, la función renal, las comorbilidades, el costo y la disponibilidad que en un supuesto contraste marcado de riesgo de eventos adversos (Bonnesen, 2024; J.-H. Kim et al., 2024).

Para la dimensión “perfil de seguridad global y efectos adversos asociados al tratamiento”, la evidencia científica indica que dapagliflozina y empagliflozina comparten un patrón de riesgos muy semejante. Exigen una vigilancia sistemática sobre infecciones genitales, hidratación, presión arterial y factores de riesgo de cetoacidosis, pero no muestran hasta ahora diferencias contundentes que obliguen a preferir una sobre otra solo por seguridad. Esto refuerza la necesidad de individualizar la decisión terapéutica, integrar las preferencias del paciente y mantener una actitud proactiva en educación y seguimiento, de forma que los beneficios

cardiovasculares y renales se acompañen del menor impacto posible de eventos adversos en la vida cotidiana.

2.3.3. Impacto en calidad de vida y resultados centrados en el paciente.

Un aspecto clave para comparar dapagliflozina y empagliflozina es su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud, en particular en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes. En el ensayo EMPEROR-Reduced, un análisis específico de resultados reportados por los pacientes mostró que empagliflozina mejoró de manera sostenida las puntuaciones del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) frente a placebo, con incrementos de alrededor de 1,5 a 2 puntos en los dominios de síntomas, limitación física y resumen global a los 3, 8 y 12 meses, y con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron mejorías clínicamente significativas de al menos 5 a 10 puntos. Estos hallazgos sugieren que los beneficios de empagliflozina no se limitan a la reducción de hospitalizaciones o muerte cardiovascular, sino que se reflejan también en la experiencia cotidiana del paciente, en su capacidad para realizar actividades y en su percepción de bienestar.

De forma paralela, en el ensayo DAPA-HF y en análisis posteriores, dapagliflozina demostró mejoras consistentes en las puntuaciones del KCCQ en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. En un subestudio específico se documentó que dapagliflozina incrementó las puntuaciones de síntomas, función física y resumen global del KCCQ, con diferencias medias frente a placebo de aproximadamente 2 a 3 puntos, y con efectos más pronunciados en los pacientes con peor estado funcional al inicio. Un análisis más reciente, que integró pacientes con fracción de eyección reducida, levemente reducida y preservada, confirmó que dapagliflozina mejora la calidad de vida medida por KCCQ en todo el espectro de fracción de eyección, y que la magnitud del beneficio tiende a ser mayor en quienes tienen mayor carga basal de síntomas.

Los datos de empagliflozina en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada también apuntan en la misma dirección. En EMPEROR-Preserved, empagliflozina no solo redujo el desenlace combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, sino que mejoró de forma sostenida el estado de salud y la calidad de vida reportada por los pacientes, de nuevo medida con el KCCQ, con una mayor proporción de individuos que experimentaron mejorías clínicamente pertinentes y una menor proporción con deterioro significativo durante el seguimiento. Análisis adicionales sugieren que estos beneficios sobre

síntomas y calidad de vida se mantienen en diferentes subgrupos, incluidos hombres y mujeres y distintos rangos de edad, lo que refuerza la robustez del efecto.

Más allá de ensayos individuales, los metaanálisis ayudan a dimensionar el impacto de la clase SGLT2 sobre resultados centrados en el paciente. Un metaanálisis en pacientes con insuficiencia cardíaca mostró que los inhibidores SGLT2 aumentan de manera significativa las puntuaciones del KCCQ, con diferencias de alrededor de 2 a 3 puntos frente a placebo, lo que se interpreta como una mejoría perceptible en síntomas como disnea, fatiga y limitación funcional. Análisis más recientes han confirmado que estos fármacos se asocian con mejorías significativas en la calidad de vida y la capacidad funcional, y que estas mejoras van de la mano con la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y con la mejor supervivencia libre de eventos.

Aunque no existen ensayos aleatorizados diseñados para comparar directamente dapagliflozina y empagliflozina en términos de calidad de vida, el patrón global de evidencia es muy parecido. Ambos fármacos, en poblaciones con y sin diabetes, reducen el riesgo de descompensación de insuficiencia cardíaca y mejoran los puntajes de KCCQ de forma neta, con diferencias entre moléculas que, cuando se analizan de forma indirecta, parecen pequeñas y no se traducen en una ventaja clara para una u otra en calidad de vida. En la práctica, esto significa que, si se selecciona bien al paciente y se vigila el perfil de seguridad, dapagliflozina y empagliflozina tienden a ofrecer un saldo positivo entre reducción de eventos “duros” y mejora subjetiva del estado de salud.

Desde la perspectiva conceptual de la presente investigación, la calidad de vida funciona como un puente entre la efectividad cardiovascular y el perfil de seguridad global. Los pacientes experimentan menos hospitalizaciones, menos síntomas de insuficiencia cardíaca y mejor tolerancia al esfuerzo, pero también pueden verse afectados por efectos adversos como infecciones genitales o hipotensión sintomática, que impactan su bienestar diario. La literatura disponible sugiere que, cuando estos riesgos se manejan de forma adecuada, el resultado neto es claramente favorable y muy similar entre dapagliflozina y empagliflozina, lo que refuerza la idea de que la discusión comparativa entre ambas debe integrar no solo cifras de mortalidad o hospitalización, sino también la voz y la experiencia de las personas que viven con la enfermedad.

2.3.4. Consideraciones éticas y acceso al tratamiento.

La elección entre dapagliflozina y empagliflozina no es solo una cuestión farmacológica ni de “preferencia” clínica. En países de ingresos medios, como la mayoría de América Latina, el acceso a los inhibidores SGLT2 está atravesado por precios elevados, cobertura parcial en los sistemas públicos y fuertes desigualdades según nivel socioeconómico y lugar de residencia. Estudios de análisis de precios y costo efectividad han mostrado que, para que los SGLT2 sean accesibles de forma amplia en países de bajos y medianos ingresos, sus precios anuales deberían reducirse de manera importante, muy por debajo de muchos precios de lista actuales. En un análisis de costo efectividad y precios objetivo, se estimó que, para ser coste efectivos a nivel global, los SGLT2 tendrían que situarse en rangos de costo anual bastante inferiores a los observados en muchos mercados, lo que deja claro que la barrera económica no es un detalle, sino un elemento central del debate ético sobre acceso a estos fármacos (Basu et al., 2021).

La situación se vuelve más compleja cuando se considera el gasto de bolsillo de los pacientes. En estudios realizados en Estados Unidos, se ha documentado que los costos de bolsillo asociados al uso de SGLT2 y agonistas de GLP-1 son elevados y que, a mayor gasto directo por parte del paciente, menor probabilidad de intensificar el tratamiento con estas clases, incluso en sujetos con alto riesgo cardiovascular. Aunque la estructura del sistema sanitario estadounidense es distinta al contexto latinoamericano, el mensaje es claro: cuando el costo directo es alto, la adherencia disminuye, las personas con menos recursos quedan excluidas y los beneficios cardiovasculares y renales que muestran los ensayos se diluyen en la práctica diaria (Luo et al., 2023).

Por otra parte, análisis basados en costos de producción han sugerido que sería factible ofrecer SGLT2 a precios mucho más bajos que los actuales. Un trabajo que estimó precios mínimos basados en el costo de fabricación de varias terapias cardiovasculares y metabólicas calculó que el precio teórico anual de producción de un SGLT2 podría ser solo una fracción de los precios de mercado, lo que plantea de forma directa el tema de la fijación de precios, el poder de negociación de los sistemas públicos y la responsabilidad de la industria farmacéutica frente a enfermedades crónicas que afectan a poblaciones masivas. Esta diferencia entre lo que cuesta producir y lo que se cobra al sistema de salud y al paciente tiene una dimensión ética evidente, especialmente cuando se trata de medicamentos que reducen mortalidad y hospitalizaciones en grupos muy vulnerables (Barber et al., 2024).

Desde la perspectiva de justicia distributiva, los modelos de costo efectividad muestran que la clase SGLT2 suele ser coste efectivo en el largo plazo cuando se incorpora la reducción

en eventos cardiovasculares mayores, nefropatía avanzada y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, ser “coste efectivo” no garantiza automáticamente que el sistema pueda financiar el medicamento ni que lo haga de forma equitativa. En países con presupuestos limitados y fuerte presión sobre hospitales y atención especializada, las decisiones de incluir dapagliflozina o empagliflozina en cuadros básicos y formularios institucionales implican, de hecho, decidir qué otras intervenciones pueden quedar desplazadas. Eso obliga a una priorización explícita, que debería basarse en criterios transparentes, que combinen magnitud del beneficio clínico, impacto en calidad de vida, equidad y sostenibilidad financiera (Jiang et al., 2022).

Para sistemas como los latinoamericanos, donde la carga de diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica es elevada, los análisis de costo efectividad apuntan a una estrategia ética razonable: priorizar el uso de inhibidores SGLT2 en pacientes de mayor riesgo, por ejemplo, diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca o nefropatía avanzada. En estos grupos, las reducciones de hospitalización, progresión a diálisis y muerte cardiovascular son más intensas, y por tanto el “retorno” clínico y económico por cada recurso invertido es mayor. El dilema ético aparece cuando, por restricciones presupuestarias, solo se puede ofrecer esta opción a una minoría de pacientes o a quienes tienen seguro privado, lo que genera una diferencia entre quienes acceden a terapias cardioprotectoras modernas y quienes dependen de hipoglucemiantes antiguos sin beneficio demostrado en mortalidad (Basu et al., 2021).

En este escenario, la elección entre dapagliflozina y empagliflozina también se cruza con la política de precios y la negociación con la industria. Si la evidencia comparativa muestra que ambas moléculas tienen una efectividad y un perfil de seguridad cardiovascular globalmente similares, la decisión ética y de gestión puede inclinarse hacia aquella que, en el contexto local, tenga un precio más bajo, mejores condiciones de suministro o acuerdos de riesgo compartido que permitan tratar a más pacientes con los mismos recursos. No se trata de “sacrificar” calidad clínica, sino de aprovechar que las diferencias de efectividad entre moléculas son pequeñas para orientar la decisión en función del acceso y la equidad. Desde esta lógica, considerar dapagliflozina o empagliflozina como “intercambiables” a nivel de clase, cuando la evidencia lo respalda, puede ser un instrumento para ampliar cobertura sin comprometer la seguridad cardiovascular.

Además, el acceso a SGLT2 no es solo cuestión de disponibilidad del medicamento. Requiere también infraestructura diagnóstica, control periódico de función renal, educación del paciente sobre síntomas de deshidratación o cetoacidosis, seguimiento farmacoterapéutico y coordinación entre niveles de atención. En sistemas fragmentados, la introducción de estos medicamentos sin un acompañamiento adecuado puede aumentar la inequidad: los pacientes de áreas urbanas o con acceso a especialistas se benefician de una prescripción segura y de un seguimiento apropiado, mientras que otros reciben el fármaco sin la red de apoyo necesaria para prevenir y detectar efectos adversos. Desde una mirada ética, el acceso digno implica no solo entregar la pastilla, sino garantizar un entorno de uso seguro, informado y acompañado.

Para el caso panameño, donde coexisten un sector de seguridad social, servicios del Ministerio de Salud y un mercado privado muy activo, la integración de dapagliflozina y empagliflozina en guías y formularios requiere un análisis que vaya más allá del “sí o no”. Las evaluaciones regionales, como los estudios de costo utilidad realizados en Costa Rica, República Dominicana y Panamá, que modelan el uso de dapagliflozina en enfermedad renal crónica, muestran que estos fármacos pueden representar una inversión razonable cuando se utilizan de forma dirigida en poblaciones con alto riesgo de progresión renal. El reto consiste en transformar esa evidencia en decisiones concretas: definir criterios de elegibilidad claros, negociar precios basados en volumen, asegurar disponibilidad continua y evitar que la diferencia entre el sector público y el privado se amplíe aún más (Ordoñez et al., 2022a; Ordoñez et al., 2022b; Ordoñez et al., 2022c).

Las consideraciones éticas y de acceso en torno a dapagliflozina y empagliflozina giran en torno a tres ideas. Primero, son medicamentos con beneficios demostrados en mortalidad, hospitalizaciones y calidad de vida, por lo que negarlos sistemáticamente por razones de costo sin explorar estrategias de financiamiento y negociación desarrolla una injusticia sanitaria. Segundo, sus precios actuales y la estructura de muchos sistemas de salud hacen inevitable priorizar grupos de alto riesgo y discutir abiertamente qué criterios se emplean para esa priorización. Tercero, la evidencia de efectividad similar entre dapagliflozina y empagliflozina puede y debe usarse para orientar decisiones basadas en precio, disponibilidad y equidad, siempre que se mantenga el estándar de seguridad cardiovascular. Para la presente investigación, esta sección aporta la capa ética y de política sanitaria que conecta directamente con el “para qué” de la comparación: no solo saber cuál es más efectiva o segura, sino cómo esa información puede ayudar a tomar decisiones más justas en un sistema con recursos limitados.

2.3.5. Comparaciones indirectas y metaanálisis.

La comparación entre dapagliflozina y empagliflozina tiene una limitación central que atraviesa todo el marco teórico de la presente revisión sistemática. No existen, hasta ahora, grandes ensayos clínicos aleatorizados diseñados como estudios “cabeza a cabeza” que enfrenten directamente ambas moléculas con desenlaces cardiovasculares duros como punto primario. Por esta razón, la mayor parte del conocimiento comparativo proviene de metaanálisis de los ensayos de desenlaces cardiovasculares con inhibidores SGLT2, comparaciones indirectas y metaanálisis en red que usan placebo o el tratamiento estándar como comparador común. Estos métodos permiten aproximarse a diferencias potenciales entre fármacos, pero siempre con un grado de incertidumbre mayor que en un ensayo directo.

Los primeros metaanálisis se centraron en describir el llamado efecto de clase de los inhibidores SGLT2. Zelniker y colaboradores integraron los principales ensayos de desenlaces cardiovasculares en diabetes tipo 2 e informaron que, en conjunto, estos fármacos reducen los eventos cardiovasculares mayores alrededor de 11 por ciento, disminuyen aproximadamente 23 por ciento el desenlace combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca y reducen cerca de 45 por ciento la progresión de enfermedad renal, frente a placebo o tratamiento estándar. Este trabajo fue clave para consolidar la idea de que los inhibidores SGLT2 no solo controlan la glucosa, sino que modifican de forma consistente el riesgo cardiovascular y renal en personas con diabetes tipo 2, aunque sin discriminar todavía con precisión entre dapagliflozina y empagliflozina.

Un metaanálisis posterior, liderado por McGuire y colegas, amplió el número de ensayos e incluyó seis grandes estudios de seguridad cardiovascular. Sus resultados confirmaron reducciones significativas en eventos cardiovasculares mayores, en el compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca y en desenlaces renales, con un efecto particularmente robusto sobre hospitalización por insuficiencia cardíaca. La lectura conjunta de estos dos trabajos deja claro que, como clase, los inhibidores SGLT2 aportan beneficios sustanciales sobre los puntos finales que la presente investigación considera “duros”. Sin embargo, ambos metaanálisis se centraron en la comparación frente a placebo y no tenían poder suficiente para establecer diferencias confiables entre moléculas específicas.

Cuando el foco se desplaza desde la clase al comportamiento de cada molécula, entran en escena los metaanálisis en red. Estos estudios utilizan placebo o el tratamiento estándar como comparador común y, mediante modelos estadísticos, permiten estimar comparaciones

indirectas entre dapagliflozina, empagliflozina y otros inhibidores. Jiang y colaboradores realizaron un metaanálisis en red de ensayos aleatorizados en diabetes tipo 2, incorporando más de 70 000 pacientes, y observaron que todas las moléculas de la clase reducen de manera similar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, con un patrón homogéneo en hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión renal. En sus análisis de ranking, dapagliflozina y empagliflozina se situaron entre las opciones con mejor desempeño global, pero sin diferencias estadísticamente contundentes entre ellas en la mayoría de los desenlaces.

Un análisis aún más amplio fue desarrollado por Chen y colegas, quienes llevaron a cabo un metaanálisis en red de catorce ensayos aleatorizados, con 75 334 pacientes con o sin diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Este trabajo comparó de manera directa e indirecta dapagliflozina, empagliflozina y otros inhibidores, evaluando mortalidad total, muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y desenlaces renales. Los autores encontraron que la clase SGLT2 reduce de forma consistente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal, y que las diferencias entre dapagliflozina y empagliflozina fueron pequeñas. En algunos modelos de ranking, empagliflozina ocupó una posición ligeramente mejor para mortalidad total, mientras que dapagliflozina mostró un perfil particularmente sólido en desenlaces renales, pero los intervalos de confianza se superponían ampliamente y los autores insistieron en que no podía afirmarse una superioridad clínica clara de una molécula sobre la otra.

En el terreno de la insuficiencia cardíaca, los metaanálisis han reforzado la idea de un efecto de clase. Gager y colaboradores analizaron grandes ensayos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada, e informaron que los inhibidores SGLT2 reducen 27 por ciento el riesgo relativo del desenlace compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, 32 por ciento la hospitalización por insuficiencia cardíaca, 18 por ciento la mortalidad cardiovascular y 17 por ciento la mortalidad total, en comparación con placebo. De forma importante para el marco conceptual de la presente investigación, estos efectos fueron consistentes entre las distintas moléculas, incluidos dapagliflozina y empagliflozina, sin señales claras de que una fuera sistemáticamente superior a la otra en este contexto.

Los estudios observacionales y los metaanálisis que integran datos de práctica real han intentado ir un paso más allá y mirar diferencias finas entre dapagliflozina y empagliflozina. Algunos trabajos de cohorte sugieren que los desenlaces cardiovasculares globales, incluyendo

eventos cardiovasculares mayores, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, son prácticamente superponibles entre ambas moléculas, con pequeñas variaciones que rara vez alcanzan significación estadística. Cuando estas diferencias aparecen, suelen estar en el límite de la precisión de los modelos y, en muchos casos, podrían explicarse por variaciones en las características basales de los pacientes, en las combinaciones de tratamiento o en factores no medidos que introducen confusión residual.

Desde la perspectiva de la seguridad global, los metaanálisis en red y los estudios comparativos han evaluado eventos como progresión de enfermedad renal, lesión renal aguda, cetoacidosis diabética, amputaciones, infecciones urinarias, infecciones genitales y fracturas. En general, dapagliflozina y empagliflozina comparten un patrón muy semejante de tolerabilidad. El aumento de infecciones genitales es un efecto de clase, las infecciones urinarias muestran un incremento discreto y no uniforme, y no se ha confirmado un aumento importante de amputaciones o fracturas para estas dos moléculas, a diferencia de las señales iniciales descritas con canagliflozina. Esto apoya la idea de que, al hablar de “perfil de seguridad global y efectos adversos”, lo más prudente es considerar a dapagliflozina y empagliflozina como fármacos con riesgos muy parecidos, en los que la selección del paciente y la vigilancia clínica pesan más que la elección entre una u otra molécula.

Metodológicamente, es importante reconocer las limitaciones de estas comparaciones indirectas. Los metaanálisis en red combinan ensayos que difieren en duración del seguimiento, definiciones de desenlaces, criterios de inclusión y niveles de riesgo basal. La validez de las comparaciones entre moléculas distintas descansa en la suposición de transitividad, es decir, que las poblaciones serían comparables si se hubieran enfrentado directamente en un mismo ensayo. En la práctica, esta suposición rara vez se cumple de forma perfecta. Además, muchos análisis incluyen tanto ensayos en diabetes como ensayos en insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, lo que añade heterogeneidad clínica y estadística. Todo esto obliga a interpretar los rankings y las diferencias sutiles con prudencia y a evitar conclusiones categóricas sobre la “superioridad” de una molécula basada solo en comparaciones indirectas.

III. CAPÍTULO.

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con un diseño analítico retrospectivo en diferentes bases de datos, de los últimos diez años, de acuerdo a la declaración PRISMA. La valoración de la calidad metodológica de los artículos se realizará mediante la pauta "Programa de Habilidades de Valoración Crítica, (CASPe).

3.2. Población.

Se identificaron 165 artículos en la búsqueda inicial realizada para la revisión sistemática PRISMA titulada "Comparación de la seguridad y efectividad cardiovascular de dapagliflozina y empagliflozina en diabetes: una revisión sistemática PRISMA". Estos documentos no corresponden en su totalidad a los estudios incluidos en el análisis final, sino al conjunto inicial de registros recuperados en las bases de datos consultadas. Luego del proceso de depuración, cribado y evaluación de elegibilidad, se seleccionaron los estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Los documentos restantes fueron considerados, cuando correspondía, como apoyo para la construcción del marco teórico y la contextualización científica del problema de investigación.

Se identificaron 165 artículos en la búsqueda inicial realizada para la revisión sistemática PRISMA titulada "Comparación de la seguridad y efectividad cardiovascular de dapagliflozina y empagliflozina en diabetes: una revisión sistemática PRISMA". Estos documentos no corresponden en su totalidad a los estudios incluidos en el análisis final, sino al conjunto inicial de registros recuperados en las bases de datos consultadas. Luego del proceso de depuración, cribado y evaluación de elegibilidad, se seleccionaron los estudios cuantitativos que cumplían con los criterios de inclusión. Los documentos restantes fueron considerados, cuando correspondía, como apoyo para la construcción del marco teórico y la contextualización científica del problema de investigación.

3.3. Muestra.

La muestra la conforman 18 artículos de investigación seleccionados con los criterios de elegibilidad según las guías prisma y uso las pautas CASPe.

3.4. Procedimiento para la búsqueda.

La búsqueda de la literatura se inició a partir de la pregunta de investigación, centrada en la comparación de la seguridad y efectividad cardiovascular de dapagliflozina y empagliflozina

en diabetes. Para ello, se utilizaron descriptores y palabras clave específicas, con el fin de asegurar una búsqueda amplia en diversos motores y bases de datos, como PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc, Dialnet, Semantic Scholar y Google Académico. Este proceso permitió la inclusión de estudios pertinentes y actualizados, lo que fortalece la validez y confiabilidad de los hallazgos.

Entre los conceptus o palabras claves "Dapagliflozin", "Empagliflozin", "Diabetes Mellitus, Type 2", "Cardiovascular Diseases", "Cardiovascular Outcomes", "Treatment Outcome", "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions", "Comparative Effectiveness Research", "Systematic Reviews as Topic".

Se utilizaron fórmulas combinando términos claves y Sinónimos usando los operadores booleanos "Type 2 diabetes", "Seguridad Cardiovascular", "Efectividad cardiovascular", "Cardiovascular Safety".

Las unidades de análisis seleccionadas para la revisión sistemática mediante el método PRISMA abarcan estudios originales que exploran la relación entre la seguridad y efectividad cardiovascular de Dapagliflozina y Empagliflozina en diabetes. Estos estudios pueden pertenecer a los tipos caso-control, cohortes o corte transversal analítico.

Los conceptos buscados se enfocan en los DeCS en **Dapagliflozina** → *Dapagliflozina*, **Empagliflozina** → *Empagliflozina*, **Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2** → *Inhibidores del transportador sodio-glucosa 2*, **Diabetes Mellitus tipo 2** → *Diabetes Mellitus tipo 2*, **Hiper glucemia** → *Hiper glucemia*, **Efectos cardiovasculares** → *Efectos cardiovasculares*, **Seguridad del medicamento** → *Seguridad de los medicamentos*, **Eficacia del tratamiento** → *Resultado del tratamiento*, **Eventos cardiovasculares adversos** → *Enfermedades Cardiovasculares o Complicaciones Cardiovasculares*.

Estos conceptos y unidades de análisis están alineados con la pregunta de investigación y los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la revisión sistemática. La elección de estudios originales y la inclusión de diferentes tipos de diseños de estudio permitirán obtener una visión amplia y comprensiva.

Fórmulas utilizadas:

Scopus:

(Title-Abs-Key("Dapagliflozin" Or "Empagliflozin") And Title-Abs-Key("Cardiovascular Safety" Or "Cardiovascular Effectiveness") And Title-Abs-Key("Diabetes"))

And (Title-Abs-Key("Case-Control Study") Or Title-Abs-Key("Case Study") Or Title-Abs-Key("Retrospective Study"))

And (Limit-To(Pubyear, 2025) Or Limit-To(Pubyear, 2024) Or Limit-To(Pubyear, 2023) Or Limit-To(Pubyear, 2022) Or Limit-To(Pubyear, 2021) Or Limit-To(Pubyear, 2020) Or Limit-To(Pubyear, 2019) Or Limit-To(Pubyear, 2018) Or Limit-To(Pubyear, 2017) Or Limit-To(Pubyear, 2016))

Pubmed:

((("Dapagliflozin"[Title/Abstract] OR "Empagliflozin"[Title/Abstract])

AND ("cardiovascular safety"[Title/Abstract] OR "cardiovascular effectiveness"[Title/Abstract])

AND ("diabetes"[Title/Abstract])

AND ("case-control study"[Title/Abstract] OR "case study"[Title/Abstract] OR "retrospective study"[Title/Abstract]))

AND (("2016"[Date - Publication] : "2025"[Date - Publication]))

Redalyc:

("Dapagliflozina" OR "Empagliflozina") AND ("seguridad cardiovascular" OR "efectividad cardiovascular")

AND ("diabetes") AND ("estudio de caso y control" OR "estudio retrospectivo" OR "análisis de casos")

AND (2016 OR 2017 OR 2018 OR 2019 OR 2020 OR 2021 OR 2022 OR 2023 OR 2024 OR 2025)

Semantic Scholar:

((("Dapagliflozin" OR "Empagliflozin")

AND ("cardiovascular safety" OR "cardiovascular effectiveness")

AND ("diabetes")

AND ("case-control study" OR "case study" OR "retrospective study"))

AND year:[2016 TO 2025]

Scielo:

("Dapagliflozina" OR "Empagliflozina") AND ("seguridad cardiovascular" OR "efectividad cardiovascular")

AND ("diabetes") AND ("estudio de caso y control" OR "estudio retrospectivo")

AND (año_publicación: [2016 TO 2025])

Google Académico:

("Dapagliflozina" OR "Empagliflozina") AND ("seguridad cardiovascular" OR "efectividad cardiovascular") AND "diabetes tipo 2" AND ("estudio de caso y control" OR "estudio retrospectivo") after:2015 before:2025

La base de datos se Dialnet se consultó 1 artículo, pero al aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedo excluido al repetirse en otras bases de datos.

3.4.1. Selección Y Evaluación De Estudios Criterio De Inclusión Y Exclusión.

Al utilizar la metodología PRISMA se garantiza la transparencia y rigurosidad en la recopilación y evaluación de la evidencia, lo cual contribuye a que la revisión sea de calidad y validez.

Para abordar el método PRISMA, se formuló claramente la pregunta antes mencionada centrada en la ¿Cómo se compara la seguridad y la efectividad cardiovascular de dapagliflozina frente a empagliflozina, en términos de eventos cardiovasculares mayores, hospitalización por insuficiencia cardiaca, mortalidad cardiovascular y perfil global de seguridad, en adultos con diabetes mellitus tipo 2?, se diseñó estrategias de búsqueda, además selecciones de bases de datos, y se da la búsqueda inicial sin olvidar los criterios de selección y exclusión de los artículos a continuación se presenta en la tabla 1 de los criterios de búsquedas.

Tabla 1
Criterios De Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión
Tipo de estudios: Casos y Controles, Cohorte, Corte transversales analíticos, metaanálisis
Criterio geográfico: Internacional
Criterio de temporalidad: 10 años

Criterio lingüístico: español, inglés Criterio de documentos: investigaciones Originales Criterio de población: pacientes diabéticos Criterio con términos claves y sinónimos: Dapagliflozina, Empagliflozina, diabetes tipo 2, efecto cardiovascular, seguridad de medicamento
Criterios De Exclusión
Se excluye estudios que no aborden claramente los conceptos de interés Descartar estudios con métodos poco rigurosos o niveles bajos en calidad metodológica, muestras no representativas. Excluye estudios que no estén disponibles en texto completo Estudios que no pasen el test CASPe Estudios que no especifiquen más de 2 variables a estudio Estudios que no obtuvieron la aprobación ética de sus respectivos Comité antes de llevar a cabo la investigación.

Nota. Elaboración propia del autor.

En la presente revisión sistemática se definieron criterios de inclusión y exclusión con el propósito de garantizar la pertinencia clínica y la solidez metodológica de los estudios incorporados.

En cuanto al tipo de diseño, se decidió incluir estudios de casos y controles, de cohorte, cortes transversales analíticos y metaanálisis. Estos diseños permiten estimar asociaciones entre el uso de dapagliflozina y empagliflozina y los desenlaces cardiovasculares, así como comparar de manera más robusta la seguridad y efectividad de ambos fármacos en condiciones reales de práctica clínica y en síntesis de evidencia de alto nivel como los metaanálisis.

El criterio geográfico se estableció como internacional. Con ello se buscó integrar estudios realizados en diferentes regiones del mundo y obtener una visión más amplia y diversa de los efectos cardiovasculares de estos inhibidores de SGLT2 en poblaciones con características epidemiológicas y sistemas de salud heterogéneos.

Respecto a la temporalidad, se consideró un periodo de diez años previos a la búsqueda. Este intervalo permite trabajar con evidencia actualizada, alineada con la introducción y expansión del uso de dapagliflozina y empagliflozina en la práctica clínica, sin dejar fuera estudios pertinentes de los primeros años de comercialización.

El criterio lingüístico se limitó a publicaciones en español e inglés. Esta decisión responde a la posibilidad real de lectura crítica y extracción de datos por parte del equipo investigador, evitando errores de interpretación derivados de traducciones automáticas, pero manteniendo el acceso a la mayor parte de la literatura científica disponible sobre el tema.

Solo se incluyeron investigaciones originales, es decir, estudios que presentaran datos primarios. Se excluyeron revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor u otro tipo de documentos secundarios, ya que el objetivo fue analizar directamente la evidencia empírica sobre seguridad y efectividad cardiovascular.

En relación con la población, se seleccionaron exclusivamente estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, dado que la pregunta de investigación se centra en este grupo y en su elevado riesgo cardiovascular. De esta forma se evitó mezclar resultados de otros tipos de diabetes que podrían modificar el perfil de riesgo y confundir la interpretación de los efectos de los fármacos.

Finalmente, se especificó un criterio relacionado con los términos de búsqueda y sinónimos. Se incluyeron únicamente aquellos estudios en los que se identificara claramente el uso de dapagliflozina y/o empagliflozina, junto con descriptores vinculados a diabetes tipo 2, desenlaces cardiovasculares, seguridad del medicamento y términos equivalentes. Esto aseguró que los artículos seleccionados abordaran de forma explícita la comparación o evaluación de la seguridad y efectividad cardiovascular de estos fármacos.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron los estudios que no abordaran de forma clara los conceptos de interés, es decir, investigaciones donde la relación entre dapagliflozina o empagliflozina y los desenlaces cardiovasculares no estuviera definida o formara parte muy secundaria del objetivo. También se excluyeron trabajos con métodos poco rigurosos, niveles bajos de calidad metodológica o muestras no representativas, ya que podían introducir sesgos importantes y debilitar la validez de las conclusiones.

Se decidió excluir los estudios que no estuvieran disponibles en texto completo. El acceso únicamente al resumen impedía realizar una evaluación adecuada de la metodología, los procedimientos estadísticos y el detalle de los resultados, por lo que no se consideró suficiente para esta revisión.

Como filtro adicional de calidad, se eliminaron los estudios que no superaron la evaluación crítica mediante los instrumentos CASPe, aplicados de acuerdo con el diseño metodológico de cada trabajo. Este paso permitió asegurar que los artículos finalmente incluidos cumplieran criterios mínimos de validez interna, precisión y aplicabilidad clínica.

Asimismo, se excluyeron los estudios que no especificaran al menos dos variables de interés relacionadas con seguridad o efectividad cardiovascular, ya que la revisión requiere información suficientemente detallada para comparar desenlaces entre ambos fármacos.

Por último, se rechazaron las investigaciones que no contaran con la aprobación de un comité de ética institucional antes de su ejecución. Este criterio se adoptó para garantizar el respeto a los principios éticos en la investigación con seres humanos y para reforzar la credibilidad y responsabilidad científica de la evidencia utilizada en la tesis.

3.5. Aplicación del método PRISMA.

Al emplear este método se garantizó la coherencia del estudio, ya que la guía PRISMA permite documentar con precisión cada fase del proceso, desde la búsqueda exhaustiva de la literatura hasta el análisis y la discusión final.

3.6. Instrumentos para los criterios de elegibilidad.

El presente estudio establece parámetros claros para seleccionar los artículos pertinentes a la revisión sistemática o metaanálisis. Estos criterios consideran, entre otros elementos, el diseño del estudio, la población objetivo, el año de publicación, el idioma y los instrumentos utilizados para medir los resultados.

Tabla 2*Criterios de elegibilidad de los artículos.*

Título del estudio	Autor	Año de publicación	Idioma / País de origen	Población objetivo (cantidad)	Instrumento	Tipo de estudio
Empagliflozina, resultados cardiovasculares y mortalidad en la diabetes tipo 2	Zinman B et al.	2015	Inglés / Multicéntrico internacional	Adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, n = 7 020	Base de datos del ensayo EMPA-REG OUTCOME, historia clínica, visitas programadas y registro centralizado de eventos	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de resultados cardiovasculares y mortalidad
Dapagliflozina y resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infarto de miocardio previo	Furtado RHM et al.	2019	Inglés / Multicéntrico internacional	Adultos con DM2 y antecedente de infarto de miocardio previo del ensayo DECLARE-TIMI 58, n = 3 584	Base de datos del ensayo clínico DECLARE-TIMI 58, historia clínica y comité de adjudicación de eventos cardiovasculares	Subanálisis post hoc de ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, dapagliflozina vs placebo
Evaluación comparativa del riesgo para eventos cardiovasculares asociados con dapagliflozina frente a empagliflozina en pacientes reales con diabetes tipo 2: un estudio de cohorte multiinstitucional	Shao SC et al.	2019	Inglés / Taiwán	Usuarios nuevos de dapagliflozina o empagliflozina con DM2, n = 12 681	Chang Gung Research Database, historias clínicas electrónicas y registros de farmacia hospitalaria	Cohorte retrospectiva multiinstitucional de práctica clínica real
Inhibidores del cotransportador de glucosa sódica 2 y protecciones contra eventos cardiovasculares: ¿qué tan aplicables son los ensayos clínicos y estudios observacionales a pacientes del mundo real?	Shao SC et al.	2019	Inglés / Taiwán	Adultos con DM2 que iniciaron SGLT2i en un sistema hospitalario, n = 11 650 usuarios nuevos	Base de datos electrónica institucional, comparación entre criterios de ensayos y características de la cohorte real	Cohorte retrospectiva de usuarios nuevos con análisis de aplicabilidad externa
Comparación de la eficacia y el perfil de seguridad de la empagliflozina frente a la dapagliflozina como terapia	Hussain M et al.	2021	Inglés / Pakistán	Adultos con DM2, 410 reclutados, 280 elegibles y 255 analizados,	Historia clínica, mediciones seriadas de glucemia, HbA1c, peso, IMC, presión arterial y registro de eventos adversos	Ensayo clínico comparativo, aleatorizado, abierto, de 12 semanas

Título del estudio	Autor	Año de publicación	Idioma / País de origen	Población objetivo (cantidad)	Instrumento	Tipo de estudio
complementaria en pacientes con diabetes tipo 2				empagliflozina n = 128, dapagliflozina n = 127		
Diferencias en los resultados de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca tras el tratamiento con inhibidores SGLT2: modificación de efectos por enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Shao SC et al.	2021	Inglés / Taiwán	Adultos con DM2 que iniciaron dapagliflozina o empagliflozina entre 2016 y 2019, cohorte emparejada n = 19 172, dapagliflozina n = 9 586, empagliflozina n = 9 586	Chang Gung Research Database, registros de hospitalización por insuficiencia cardíaca, prescripción de SGLT2i y antecedentes de enfermedad aterosclerótica	Cohorte retrospectiva multiinstitucional con emparejamiento por puntaje de propensión y análisis de modificación de efecto
Eficacia y seguridad de la dapagliflozina según el uso previo de medicamentos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2	Oyama K et al.	2022	Inglés / Multicéntrico internacional	Adultos con DM2 y enfermedad aterosclerótica o múltiples factores de riesgo del ensayo DECLARE-TIMI 58, n = 17 160	Base de datos del ensayo DECLARE-TIMI 58 con medicación cardiovascular basal y eventos adjudicados	Análisis secundario prespecificado de ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Efecto de la empagliflozina y la dapagliflozina sobre la rigidez arterial ambulatoria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades cardiovasculares	Patoulas D et al.	2022	Inglés / Grecia	Adultos con DM2 y comorbilidades cardiovasculares, n = 46, dapagliflozina n = 30, empagliflozina n = 16	Monitoreo ambulatorio de presión arterial, medición de velocidad de onda de pulso y otros índices de rigidez arterial	Estudio prospectivo observacional de un solo centro
Seguridad de los inhibidores del transportador de glucosa de sodio 2, SGLT-2, en pacientes con diabetes tipo 2: un metaanálisis de estudios de cohorte	Li CX et al.	2023	Inglés / China, síntesis internacional	Adultos con DM2 incluidos en 40 estudios de cohorte, n total = 9 911 454	Formularios estandarizados de extracción de datos, bases de datos poblacionales y hospitalarias, escala Newcastle-Ottawa	Revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cohorte observacionales
Comparative cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients taking dapagliflozin	Lim J et al.	2023	Inglés / Corea del Sur	Usuarios nuevos de dapagliflozina o empagliflozina,	Base de datos administrativa del National Health Insurance Service de Corea, registros	Cohorte retrospectiva de base poblacional, estudio de usuarios

Título del estudio	Autor	Año de publicación	Idioma / País de origen	Población objetivo (cantidad)	Instrumento	Tipo de estudio
versus empagliflozin: a nationwide population-based cohort study				cohorte emparejada n = 145 504, 72 752 por grupo	de prescripción, diagnósticos y mortalidad	nuevos con emparejamiento 1:1 por puntaje de propensión
La comparación de la eficacia de la dapagliflozina y la empagliflozina en la prevención de los resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2: un metaanálisis en red	Sinha T et al.	2024	Inglés / Equipo multicéntrico, Cureus	Adultos con DM2 incluidos en 12 estudios, 7 observacionales y 5 ECA, tamaño muestral total reportado por estudio en las tablas	Formularios de extracción de datos, matrices de comparación en red y estimaciones de riesgo relativo u hazard ratio	Revisión sistemática con metaanálisis en red de estudios observacionales y ensayos clínicos
Resultados cardiovasculares entre dapagliflozina frente a empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus	Kim JH et al.	2024	Inglés / Corea del Sur	Adultos con diabetes tratados con SGLT2i, n = 1 549, dapagliflozina n = 981, empagliflozina n = 568	Registros electrónicos hospitalarios y de seguro de salud, bases de datos clínicas y registro de eventos cardiovasculares mayores	Cohorte retrospectiva observacional con emparejamiento por puntaje de propensión
Eficacia cardiovascular y renal comparativa de la empagliflozina y la dapagliflozina: estudio de cohorte escandinavo	Engström A et al.	2024	Inglés / Suecia, Dinamarca y Noruega	Usuarios nuevos de empagliflozina n = 141 065 y dapagliflozina n = 58 306 con DM2, n total = 199 371	Registros nacionales de prescripción y salud de países escandinavos, bases de datos de hospitalización, enfermedad renal y mortalidad	Cohorte observacional de base poblacional, estudio de efectividad comparativa con emulación de ensayo objetivo
Comparative cardiovascular effectiveness of empagliflozin versus dapagliflozin in adult patients with treated type 2 diabetes	Bonnesen TW et al.	2024	Inglés / Dinamarca	Adultos con diabetes tipo 2 tratados con empagliflozina o dapagliflozina en cohorte nacional, con seguimiento de hasta 6 años	Registros nacionales de prescripción, hospitalización, mortalidad y eventos cardiovasculares	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo

Título del estudio	Autor	Año de publicación	Idioma / País de origen	Población objetivo (cantidad)	Instrumento	Tipo de estudio
Comparative Effectiveness of Individual Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors	Shin HJ et al.	2025	Inglés / Estados Unidos	Adultos con diabetes tipo 2 usuarios nuevos de dapagliflozina n = 129 881 y empagliflozina n = 295 043	Bases de datos de reclamaciones de salud, registros de prescripción, diagnósticos clínicos y desenlaces cardiovasculares y de seguridad	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo
Comparative effectiveness and prescribing patterns of dapagliflozin vs empagliflozin in type 2 diabetes patients: a target trial emulation	Yang IN et al.	2025	Inglés / Taiwán	Pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dapagliflozina o empagliflozina, cohorte ajustada de 1 662 pacientes por grupo	Registros electrónicos de salud, datos de prescripción, variables cardiorrenales y desenlaces de seguridad	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo
Dapagliflozina y resultados cardiovasculares en la diabetes tipo 2	Wiviott SD et al.	2019	Inglés / Multicéntrico internacional	Adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo; n = 17 160	Base de datos del ensayo DECLARE–TIMI 58, historia clínica, visitas de seguimiento y comité de adjudicación de eventos	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de resultados cardiovasculares
Dapagliflozin vs. empagliflozin for cardiorenal risk reduction: real-world paired data and comparative study in Indonesia	Cokro F et al.	2025	Inglés / Indonesia	Pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en práctica clínica real, seguidos durante 12 meses	Historias clínicas, HbA1c, glucosa en ayunas, peso, IMC, presión arterial, perfil lipídico y registro de eventos adversos	Estudio observacional retrospectivo comparativo

Nota. La tabla corresponde a los artículos seleccionados para la Evaluación Metodológica.

Los artículos seleccionados son un cuerpo de evidencia muy robusto y bastante equilibrado entre ensayos clínicos, cohortes poblacionales y metaanálisis. En la cúspide están los ECA DECLARE–TIMI 58 (Wiviott, Furtado, Oyama) y EMPA-REG (Zinman), doble ciego, multicéntricos y con comités de adjudicación de eventos. Estos estudios aportan la mayor validez interna para estimar el efecto causal de cada fármaco, aunque con criterios de inclusión estrictos que limitan algo la aplicabilidad a “pacientes reales”

Las grandes cohortes de base poblacional (Lim, Engström, Shao 2019 y 2021, Kim) compensan esa limitación al trabajar con muestras enormes y datos de práctica clínica rutinaria. Sin embargo, al basarse en bases administrativas y registros electrónicos, quedan más expuestas a confusión residual, errores de codificación y sesgos de clasificación de la exposición y los desenlaces.

Los metaanálisis (Li, Sinha) sintetizan sistemáticamente la evidencia disponible, aumentando la precisión, pero dependen de la calidad y la heterogeneidad de los estudios primarios. El estudio de Patoulas, con muestra pequeña y desenlaces intermedios (rigidez arterial), tiene menor peso para eventos “duros”. Finalmente, el artículo metodológico de Shao sobre aplicabilidad externa es clave para interpretar todos los demás: recuerda que pacientes y condiciones de los ensayos y las cohortes no son idénticos, y obliga a ser prudente al extrapolar resultados a otros sistemas de salud.

En relación con los estudios de Bonnesen et al. 2024, Shin et al. 2025, Yang et al. 2025 y Cokro et al. 2025, puede considerarse que cumplen con el criterio de elegibilidad para su inclusión en la revisión sistemática, ya que los cuatro se alinean de manera directa con el objetivo central del estudio, al comparar empagliflozina frente a dapagliflozina en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Esta coincidencia entre población, intervención y comparación les da una pertinencia metodológica clara dentro del marco de la pregunta de investigación. Además, los desenlaces analizados, cardiovasculares, cardiorrenales y de seguridad, son consistentes con los resultados clínicos que se buscan sintetizar en la revisión.

Un aspecto que fortalece particularmente la elegibilidad de Bonnesen et al. 2024, Shin et al. 2025 y Yang et al. 2025 es el uso de emulación de ensayo objetivo. Este enfoque no elimina por completo las limitaciones propias de los estudios observacionales, pero sí representa un esfuerzo metodológico más riguroso para aproximarse a comparaciones causales en condiciones de práctica clínica real. Esto aporta valor científico, especialmente en un tema donde muchas veces la evidencia comparativa directa entre ambos fármacos no proviene de ensayos

aleatorizados cabeza a cabeza. Por esa razón, estos trabajos no solo son elegibles, sino también estratégicamente útiles para enriquecer la discusión sobre efectividad comparativa.

En el caso de Cokro et al. 2025, también se justifica su inclusión, porque compara los mismos medicamentos en una población con diabetes tipo 2 y aborda reducción de riesgo cardiorrenal en condiciones de práctica real. Sin embargo, desde una lectura crítica, su peso dentro del conjunto de evidencia probablemente sea menor, debido a que se describe como un estudio observacional retrospectivo comparativo, con seguimiento de 12 meses y sin el mismo alcance poblacional de los estudios nacionales o de gran escala. Esto no lo excluye, pero sí obliga a interpretarlo con más prudencia al momento de contrastar sus hallazgos con cohortes más amplias y con mejor control analítico.

Estos cuatro estudios son elegibles porque responden de forma directa a la comparación de interés, utilizan fuentes de datos clínicamente útiles y aportan evidencia reciente de práctica real. No obstante, su inclusión debe acompañarse de una valoración crítica de riesgo de sesgo, heterogeneidad entre contextos sanitarios y diferencias en tamaño muestral, seguimiento y control de confusión. Desde una valoración metodológica, estos estudios merecen formar parte de la revisión, pero no deben ser interpretados como evidencia homogénea ni con el mismo peso inferencial. Esa diferencia es importante, porque una revisión sólida no solo incluye estudios pertinentes, sino que también reconoce con honestidad la calidad y las limitaciones de cada uno

3.7 Procesamiento y análisis de los criterios y evaluación de la calidad.

La valoración de la calidad interna y externa de los estudios incluidos en esta revisión se realizó mediante la aplicación de las plantillas del Programa de Habilidades en Lectura Crítica en Español, CASPe, de acuerdo con el diseño metodológico de cada artículo. Esta evaluación permitió revisar de forma ordenada la validez de los estudios, la claridad de sus resultados y la posibilidad de aplicar sus hallazgos al contexto de la presente revisión sistemática. Además, la definición precisa de los criterios de inclusión y exclusión constituyó un elemento necesario para asegurar la transparencia, la trazabilidad y la confiabilidad del proceso de selección, en coherencia con la metodología PRISMA.

Para garantizar una evaluación crítica más justa y reproducible, cada artículo fue valorado con la plantilla CASPe correspondiente a su diseño metodológico. Los ensayos clínicos aleatorizados y sus análisis derivados se evaluaron con CASPe para ensayo clínico. Los estudios observacionales retrospectivos, prospectivos y las emulaciones de ensayo objetivo se evaluaron con CASPe para estudios de cohorte. Las revisiones sistemáticas con metaanálisis se evaluaron

con CASPe para revisión sistemática. Esta diferenciación evitó aplicar un único instrumento a estudios con diseños distintos y permitió interpretar los resultados con mayor coherencia metodológica, ya que no todos los artículos responden a las mismas exigencias de validez, precisión y aplicabilidad.

CASPe se utilizó como herramienta de lectura crítica y no como una escala rígida impuesta por el instrumento. Sin embargo, para fines de organización, trazabilidad y comparación dentro de esta investigación, se adoptó una adaptación operativa de puntuación. En esta adaptación, cada respuesta afirmativa recibió 1 punto, mientras que las respuestas “No” y “No sé” recibieron 0 puntos. En los estudios primarios evaluados con plantillas de 11 preguntas, la puntuación máxima fue de 11 puntos. En las revisiones sistemáticas y metaanálisis, la puntuación máxima fue de 10 puntos, debido a que esa plantilla contiene 10 preguntas.

Como criterio metodológico de aceptación para esta revisión, se consideraron aptos los estudios con puntuación igual o mayor a 8 puntos en la plantilla CASPe correspondiente. Este punto de corte no corresponde a una regla oficial de CASPe, sino a una decisión operativa de la investigación para asegurar que los artículos incluidos presentaran una calidad metodológica aceptable, suficiente claridad en la formulación del problema, medición adecuada de desenlaces y utilidad clínica para responder a los objetivos del estudio. Bajo este criterio, los 18 artículos evaluados superaron el umbral mínimo definido y fueron considerados pertinentes para sustentar la síntesis cualitativa y cuantitativa.

Tabla 3

Resultados de la evaluación crítica de las evidencias científicas.

N.º	Autor/Año/Título	Tipo De Estudio	Versión CASPe Aplicada	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad Metodológica	Observación Metodológica
1	Furtado RHM et al., 2019. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction	Subanálisis post hoc de ensayo clínico aleatorizado	CASPe Ensayo Clínico	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10/11	Alta	Se evaluó como derivado de ensayo clínico, aunque corresponde a un análisis secundario del DECLARE-TIMI 58. Aporta información pertinente sobre desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 e infarto previo.
2	Hussain M et al., 2021. Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin as add on therapy in type 2 diabetic patients	Ensayo clínico comparativo o abierto	CASPe Ensayo Clínico	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	9/11	Alta	Se aplicó CASPe de ensayo clínico. Aunque presenta limitaciones por su diseño abierto y seguimiento corto, compara directamente empagliflozina y dapagliflozina, por lo que aporta evidencia clínica útil para la revisión.
3	Kim JH et al., 2024. Cardiovascular outcomes between dapagliflozin versus empagliflozin in patients with diabetes mellitus	Cohorte retrospectiva observacional	CASPe Cohorte	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10/11	Alta	Estudio observacional comparativo directo entre dapagliflozina y empagliflozina. Su inclusión es pertinente por aportar desenlaces cardiovasculares comparativos en

N.º	Autor/Año/Título	Tipo De Estudio	Versión CASPe Aplicada	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad Metodológica	Observación Metodológica
																	pacientes con diabetes mellitus.
4	Li CX et al., 2023. Safety of sodium glucose transporter 2, SGLT-2, inhibitors in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies	Revisión sistemática y metaanálisis de cohortes	CASPe Revisión Sistemática	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	No aplica	9/10	Alta	Presenta alta calidad metodológica como revisión sistemática y metaanálisis de cohortes. Aporta una síntesis amplia sobre la seguridad de los inhibidores SGLT2 en diabetes tipo 2, con criterios de selección claros, búsqueda estructurada y análisis organizado de eventos adversos.
5	Lim J et al., 2023. Comparative cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients taking dapagliflozin versus empagliflozin: a nationwide population-based cohort study	Cohorte retrospectiva poblacional	CASPe Cohorte	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10/11	Alta	Estudio comparativo directo de base poblacional. Su tamaño muestral y diseño de usuarios nuevos fortalecen su utilidad para analizar efectividad cardiovascular comparada.
6	Oyama K et al., 2022. Efficacy and safety of dapagliflozin according to background use of cardiovascular medications in patients with type 2 diabetes	Análisis secundario prespecificado de ensayo clínico	CASPe Ensayo Clínico	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10/11	Alta	Se evaluó como análisis derivado de ensayo clínico. Aporta evidencia útil sobre dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2, aunque su contribución debe interpretarse como evidencia de apoyo y no

N.º	Autor/Año/Título	Tipo De Estudio	Versión CASPe Aplicada	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad Metodológica	Observación Metodológica
																	como comparación directa entre moléculas.
7	Patoulas D et al., 2022. Effect of empagliflozin and dapagliflozin on ambulatory arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities	Estudio prospectivo observacional	CASPe Cohorte	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	9/11	Alta	Se evaluó como cohorte prospectiva observacional por seguimiento de pacientes expuestos. Aunque tiene tamaño muestral reducido, aporta información comparativa sobre parámetros vasculares y comorbilidad cardiovascular.
8	Shao SC et al., 2019. Comparative risk evaluation for cardiovascular events associated with dapagliflozin vs empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study	Cohorte retrospectiva multiinstitucional	CASPe Cohorte	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	10/11	Alta	Estudio comparativo directo en práctica clínica real. Su diseño multiinstitucional aporta información valiosa sobre eventos cardiovasculares asociados con dapagliflozina frente a empagliflozina.
9	Shao SC et al., 2019. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular event protections: how applicable are clinical trials and observational studies to real-world patients?	Cohorte retrospectiva con análisis de aplicabilidad externa	CASPe Cohorte	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	9/11	Alta	Se incluye como estudio complementario dentro de la revisión sistemática porque responde a un aspecto metodológico necesario para interpretar la validez externa de ensayos cardiovasculares y estudios observacionales

N.º	Autor/Año/Título	Tipo De Estudio	Versión CASPe Aplicada	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad Metodológica	Observación Metodológica
																	sobre inhibidores SGLT2. Aunque no estima directamente la efectividad comparativa entre moléculas, permite valorar la aplicabilidad de los hallazgos a pacientes reales.
10	Sinha T et al., 2024. The comparison of the effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin in the prevention of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis	Revisión sistemática con metaanálisis en red	CASPe Revisión Sistemática	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	No aplica	8/10	Alta	Se evaluó con CASPe para revisión sistemática por tratarse de un estudio secundario. Aporta evidencia comparativa indirecta mediante metaanálisis en red, útil para interpretar la efectividad cardiovascular entre dapagliflozina y empagliflozina.
11	Wiviott SD et al., 2019. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes	Ensayo clínico aleatorizado	CASPe Ensayo Clínico	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11/11	Alta	Ensayo pivotal de dapagliflozina frente a placebo. Aporta evidencia sólida de seguridad cardiovascular y desenlaces clínicos en diabetes tipo 2, aunque no constituye comparación directa frente a empagliflozina.
12	Zinman B et al., 2015. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes	Ensayo clínico aleatorizado	CASPe Ensayo Clínico	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11/11	Alta	Ensayo pivotal de empagliflozina frente a placebo. Aporta evidencia sólida sobre mortalidad

N.º	Autor/Año/Título	Tipo De Estudio	Versión CASPe Aplicada	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad Metodológica	Observación Metodológica
																	cardiovascular, mortalidad total y hospitalización por insuficiencia cardíaca en diabetes tipo 2.
13	Engström A et al., 2024. Comparative cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin: Scandinavian cohort study	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo	CASPe Cohorte	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	10/11	Alta	Estudio comparativo directo de alta utilidad para evaluar efectividad cardiovascular y renal en vida real. Su diseño fortalece la interpretación comparativa entre empagliflozina y dapagliflozina.
14	Shao SC et al., 2021. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease	Cohorte retrospectiva multiinstitucional	CASPe Cohorte	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	10/11	Alta	Estudio observacional útil para analizar hospitalización por insuficiencia cardíaca y modificación de efecto según enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa.
15	Bonnesen TW et al., 2024. Comparative cardiovascular effectiveness of empagliflozin versus dapagliflozin in adult patients with treated type 2 diabetes	Cohorte observacional con emulación de ensayo objetivo	CASPe Cohorte	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11/11	Alta	Estudio comparativo directo con diseño robusto de práctica clínica real. Su emulación de ensayo objetivo fortalece la validez de la comparación entre empagliflozina y dapagliflozina.

N.º	Autor/Año/Título	Tipo De Estudio	Versión CASPe Aplicada	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad Metodológica	Observación Metodológica
16	Shin HJ et al., 2025. Comparative Effectiveness of Individual Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo	CASPe Cohorte	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11/11	Alta	Estudio comparativo de gran escala sobre efectividad de inhibidores SGLT2 individuales. Su amplitud poblacional aporta fuerza metodológica al análisis comparativo.
17	Yang IN et al., 2025. Comparative effectiveness and prescribing patterns of dapagliflozin vs empagliflozin in type 2 diabetes patients: a target trial emulation	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo	CASPe Cohorte	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11/11	Alta	Estudio comparativo directo mediante emulación de ensayo objetivo. Aporta evidencia reciente sobre efectividad comparativa y patrones de prescripción entre dapagliflozina y empagliflozina.
18	Cokro F et al., 2025. Dapagliflozin vs. empagliflozin for cardiorenal risk reduction: real-world paired data and comparative study in Indonesia	Estudio observacional retrospectivo comparativo	CASPe Cohorte	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	9/11	Alta	Estudio comparativo de vida real. Su puntuación refleja algunas limitaciones propias del diseño retrospectivo y de posibles sesgos residuales, pero supera el punto de corte metodológico establecido y aporta evidencia reciente sobre riesgo cardiorrenal.

Nota. Responde según lo indicado CASPeS (Si, No Se, No). Lo que indica una evaluación favorable de la validez y relevancia del estudio.

Para efectos de esta investigación, se utilizó una adaptación operativa de puntuación con el propósito de ordenar de manera transparente la calidad metodológica de los estudios incluidos.

Cada respuesta afirmativa recibió 1 punto, mientras que las respuestas “No” y “No sé” recibieron 0 puntos. Los ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios observacionales evaluados con plantillas de 11 preguntas tuvieron una puntuación máxima de 11 puntos. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis tuvieron una puntuación máxima de 10 puntos, según la plantilla correspondiente. Se consideró como criterio mínimo de aceptación una puntuación igual o mayor a 8 puntos. Bajo este criterio, todos los estudios incluidos superaron el umbral metodológico establecido y fueron considerados aptos para sustentar la revisión sistemática.

La evaluación crítica de las evidencias científicas, realizada mediante la herramienta CASPe, refleja un cuerpo de estudios metodológicamente favorable y pertinente para los objetivos de la revisión. Los 18 artículos analizados obtuvieron puntuaciones iguales o superiores a 8 puntos en la plantilla CASPe correspondiente, lo que indica que, en términos generales, la evidencia incluida presenta calidad metodológica aceptable a alta, validez suficiente y utilidad clínica para el análisis de la seguridad y efectividad cardiovascular de dapagliflozina y empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Esta distribución de puntajes permite interpretar que los estudios seleccionados ofrecen una base adecuada para la síntesis cualitativa y cuantitativa, aunque algunos deben leerse con cautela por limitaciones propias del diseño abierto, retrospectivo, secundario o por su función contextual dentro de la revisión.

Los estudios con puntuación máxima representan la evidencia metodológicamente más fuerte dentro de la tabla. En este grupo se encuentran Wiviott et al. 2019, Zinman et al. 2015, Bonnesen et al. 2024, Shin et al. 2025 y Yang et al. 2025, los cuales alcanzaron 11 puntos en la plantilla CASPe aplicada. Estos trabajos destacan por cumplir de manera completa con los criterios evaluados, lo que sugiere una formulación clara de la pregunta de investigación, adecuada selección de la población, buena medición de los desenlaces y un análisis suficientemente riguroso. En términos interpretativos, estos estudios aportan un nivel de confianza más alto dentro del conjunto de evidencias, ya que su diseño y ejecución permiten sostener con mayor firmeza la validez de sus hallazgos.

La mayoría de los estudios restantes se agrupa en puntuaciones de 9 a 10 puntos, lo que también representa una valoración metodológica positiva. En este grupo se incluyen Furtado et al. 2019, Hussain et al. 2021, Kim et al. 2024, Li et al. 2023, Lim et al. 2023, Oyama et al. 2022, Patoulas et al. 2022, Shao et al. 2019 en sus dos estudios, Sinha et al. 2024, Engström et al.

2024, Shao et al. 2021 y Cokro et al. 2025. Estos resultados indican que, aunque los artículos cumplen de forma satisfactoria con los criterios principales de calidad, presentan algunas limitaciones puntuales en aspectos específicos de la evaluación crítica. Sin embargo, esas limitaciones no comprometen de forma grave su inclusión ni invalidan sus resultados, sino que invitan a interpretarlos con un juicio analítico cuidadoso.

Al revisar la matriz, se observa que los valores de 0 se concentran principalmente en P4 y P7, y en algunos casos en P8 o P9. Este patrón sugiere que las principales debilidades no están en la pertinencia del tema ni en la claridad general de los estudios, sino en elementos metodológicos más finos, como el control de factores de confusión, la precisión de ciertas mediciones, la transparencia del ajuste estadístico o la suficiencia de algunos procedimientos analíticos. Este hallazgo es comprensible, especialmente en cohortes observacionales, metaanálisis y estudios de práctica clínica real, donde siempre existe la posibilidad de confusión residual, variabilidad entre poblaciones o diferencias en la definición de los desenlaces.

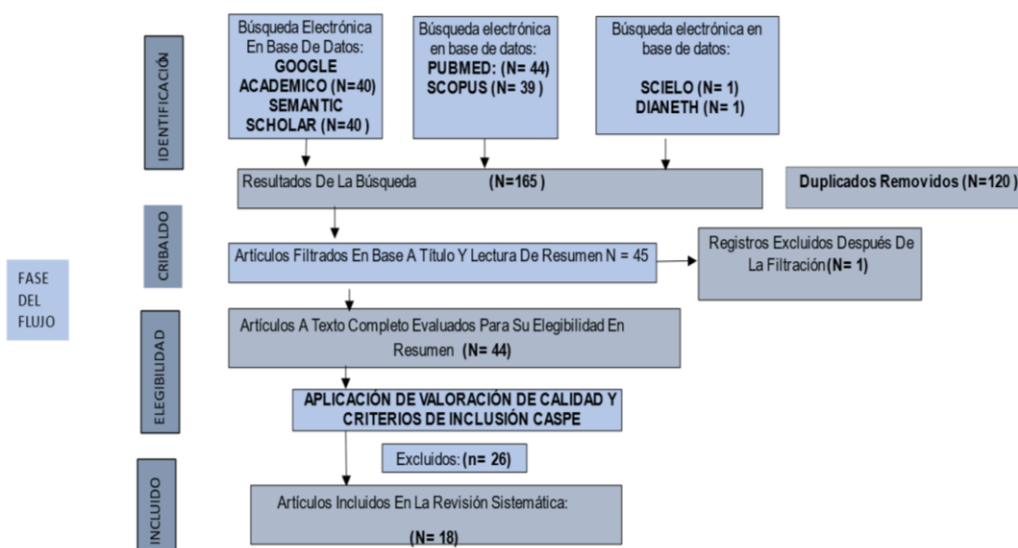
Un aspecto importante de la tabla es que ningún estudio obtuvo puntuación baja. Esto tiene un peso interpretativo considerable. Significa que toda la evidencia seleccionada superó el umbral mínimo de calidad aceptable definido para esta investigación y que, en conjunto, los 18 artículos ofrecen una base científica creíble para la revisión sistemática. Al mismo tiempo, la variación entre los puntajes recuerda que no todos los estudios tienen exactamente la misma fuerza metodológica. Algunos aportan evidencia más robusta, mientras que otros cumplen adecuadamente, pero con márgenes mayores de incertidumbre. Esa diferencia es importante, porque permite jerarquizar la evidencia en lugar de asumir que todos los hallazgos tienen el mismo peso.

3.7.1 Diagrama de flujo PRISMA.

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva para identificar artículos relacionados al estudio. La estrategia de búsqueda se basó en conceptos o descriptores, métodos, procedimientos e instrumentos los cuales se detallan en la Figura 1.

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA.



Nota. La figura 1 indica las fases del flujo Prisma.

Se observa una búsqueda amplia en siete bases de datos, con 165 registros iniciales. La eliminación de 120 duplicados muestra que la estrategia fue sensible y captó muchos artículos repetidos, algo esperable cuando se combinan fuentes como 44 PubMed, 39 Scopus, 1 Scielo, 1 Dialnet, 40 Google Académico y 40 Semantic Scholar. Tras el cribado por título y resumen se retienen 45 estudios, de los cuales 1 se excluye por no cumplir criterios, quedando 44 artículos evaluados a texto completo. Luego se aplica una valoración de calidad metodológica con criterios CASPe y se excluyen 26 trabajos, lo que indica una preocupación clara por la rigurosidad. Finalmente, solo 18 artículos son incluidos en la revisión sistemática. El diagrama comunica de forma transparente cada fase de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión. La figura representa el diagrama de flujo tipo PRISMA del proceso de selección de estudios.

Los 18 artículos seleccionados para la evaluación de elegibilidad, se distribuyen en diferentes tipos de diseño, lo que evidencia una selección adecuada, coherente y pertinente para responder a la pregunta de investigación. Los 18 estudios incluidos abarcan ensayos clínicos aleatorizados, subanálisis y análisis secundarios de ensayos, estudios observacionales de cohorte y práctica clínica real, además de revisiones sistemáticas con metaanálisis. Esta variedad metodológica no representa una debilidad en sí misma. Más bien muestra que la elegibilidad fue construida con una visión amplia, capaz de integrar evidencia con distinta

profundidad analítica, pero orientada hacia un mismo problema clínico, la comparación de la seguridad y la efectividad cardiovascular de dapagliflozina frente a empagliflozina en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

En relación con los ensayos clínicos aleatorizados, la elegibilidad es especialmente sólida. En este grupo se ubican Zinman et al. 2015, Wiviott et al. 2019 y Hussain et al. 2021, junto con estudios derivados como Furtado et al. 2019 y Oyama et al. 2022, que corresponden a subanálisis o análisis secundarios de ensayos mayores. Este tipo de estudios resulta altamente elegible porque aporta evidencia con mayor control metodológico, menor riesgo de sesgo y mejor capacidad para establecer asociaciones terapéuticas con desenlaces cardiovasculares y de seguridad. Además, las poblaciones están claramente definidas, los instrumentos de medición son clínicamente robustos y los eventos fueron documentados mediante sistemas organizados de seguimiento y adjudicación. Desde el punto de vista de la revisión, estos diseños constituyen el núcleo de mayor validez interna dentro del conjunto de evidencia.

No obstante, dentro de este mismo grupo conviene hacer una precisión crítica. Los estudios derivados de ensayos clínicos, como Furtado y Oyama, aunque claramente elegibles, no poseen exactamente el mismo peso inferencial que el ensayo principal del cual proceden. Su utilidad es alta porque permiten explorar subpoblaciones, antecedentes clínicos o factores de tratamiento concomitante, pero sus resultados deben interpretarse con prudencia, ya que responden a análisis específicos dentro de una base previamente conformada. Aun así, siguen siendo metodológicamente pertinentes y enriquecen la revisión al ampliar la comprensión clínica de los resultados cardiovasculares en escenarios más concretos.

En cuanto a los estudios observacionales originales, este es el grupo más numeroso y también uno de los más importantes para el criterio de elegibilidad. Aquí se incluyen Shao et al. 2019 en dos trabajos, Shao et al. 2021, Patoulas et al. 2022, Lim et al. 2023, Kim et al. 2024, Engström et al. 2024, Bonnesen et al. 2024, Shin et al. 2025, Yang et al. 2025 y Cokro et al. 2025. Estos estudios son elegibles porque comparan de forma directa dapagliflozina y empagliflozina o analizan sus desenlaces cardiovasculares y cardiorrenales en condiciones reales de atención. Ese punto es muy importante, porque la revisión no solo requiere evidencia experimental, sino también información sobre el comportamiento de ambos fármacos en práctica clínica habitual, donde intervienen pacientes más diversos, comorbilidades múltiples y contextos sanitarios distintos.

La elegibilidad de estos estudios observacionales se fortalece especialmente cuando utilizan emparejamiento por puntaje de propensión o emulación de ensayo objetivo. Este rasgo metodológico aparece en varios trabajos y mejora notablemente su capacidad comparativa. Aunque no sustituyen a un ensayo clínico aleatorizado, sí reducen parte de los sesgos de selección y de confusión inherentes a la investigación observacional. Desde una mirada crítica, esto hace que su inclusión no solo sea válida, sino también necesaria, sobre todo en un campo donde la comparación directa entre ambos medicamentos muchas veces depende de datos poblacionales, registros nacionales y experiencias del mundo real.

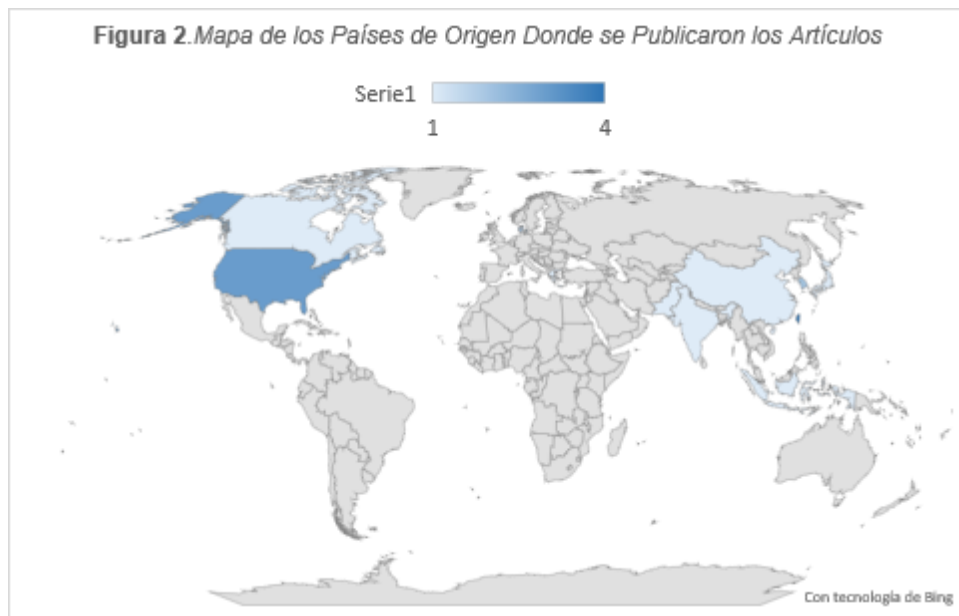
No todos los estudios observacionales tienen la misma fuerza. Patoulas et al. 2022 y Cokro et al. 2025 parecen tener un alcance más limitado por tamaño muestral, seguimiento o contexto clínico más restringido. Sin embargo, siguen siendo elegibles, porque mantienen coherencia con la población, los medicamentos evaluados y los desenlaces de interés. Su valor radica más en complementar el panorama general que en sostener por sí solos conclusiones definitivas. Eso no los excluye, pero sí obliga a darles un peso interpretativo proporcional dentro de la síntesis final.

La distribución por tipo de estudio es equilibrada y razonable para el tema investigado. La tabla reúne evidencia experimental con alta validez interna, evidencia observacional con elevada aplicabilidad clínica y evidencia sintética con capacidad integradora. Esa combinación fortalece el criterio de elegibilidad, porque evita una visión reducida del problema y permite analizar la comparación entre dapagliflozina y empagliflozina desde distintos planos metodológicos

En estos 18 estudios, el idioma de publicación es inglés en todos los casos.

Figura 2

Mapa de los países de origen de los artículos incluidos.



Nota. La figura 2 muestra un mapa relacionado con los países donde se publicaron los artículos.

Tabla 4

Nombre de los países de los artículos incluidos

País	Frecuencia	Porcentaje
ESTADOS UNIDOS	3	16.67%
PAKISTAN	1	5.56%
COREA DEL SUR	2	11.11%
CHINA	1	5.56%
JAPÓN	1	5.56%
GRECIA	1	5.56%
TAIWAN	4	22.22%
CANADA	1	5.56%
DINAMARCA	2	11.11%
INDIA	1	5.56%
INDONESIA	1	5.56%

Nota. En la tabla 4 se representan los países de origen y los porcentajes de cada país.

La Tabla 4 muestra que los artículos incluidos en la revisión provienen de distintos países, lo que evidencia una base bibliográfica de alcance internacional. Sin embargo, la distribución no es uniforme. Taiwán concentra la mayor frecuencia, con 4 artículos, equivalentes al 22.22% del total, seguido por Estados Unidos con 3 estudios, que representan el 16.67%. Corea del Sur y Dinamarca aportan 2 artículos cada uno, con 11.11% respectivamente. El resto de los países, Pakistán, China, Japón, Grecia, Canadá, India e Indonesia, contribuyen con un artículo cada uno, correspondiente al 5.56%.

Esta distribución permite interpretar que la producción científica sobre dapagliflozina y empagliflozina ha sido más activa en determinados contextos sanitarios, especialmente en Asia y en países con sistemas consolidados de registros clínicos y bases de datos poblacionales. Desde una perspectiva metodológica, esto es positivo, porque aporta diversidad geográfica y fortalece la revisión con evidencia generada en diferentes escenarios. No obstante, también sugiere que la evidencia disponible no tiene el mismo grado de representatividad en todos los contextos, ya que algunos países concentran más estudios que otros.

La tabla refleja una revisión con cobertura internacional y amplitud geográfica razonable, aunque con predominio de Taiwán y Estados Unidos. Este comportamiento aporta valor científico al estudio, pero también invita a interpretar los hallazgos con prudencia, considerando que la producción de evidencia comparativa sigue estando más desarrollada en ciertos países que en otros.

3.8. Aspectos Éticos en la investigación.

Se asume el compromiso de respetar en todo momento los principios éticos y morales que orientan la actividad científica, especialmente tratándose de una revisión sistemática PRISMA, en la cual no se trabaja directamente con participantes humanos. De igual forma, como investigadora me registraré por las disposiciones de la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont y las Buenas Prácticas Clínicas, así como por lo establecido en la Ley 84 del 19 de mayo de 2019 de la República de Panamá.

3.8.1 Declaración de conflictos.

Manifiesto que no presento conflictos de interés de ningún tipo que puedan influir en el desarrollo o en los resultados de esta investigación.

IV. CAPÍTULO.

ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

4. Análisis de la Información.

Tabla 5

Tabla De Los artículos Seleccionados Y Evaluados Críticamente Por La Autora En Relación A Los Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad y Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina Y Empagliflozina

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad	Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina	Efectividad Cardiovascular Con Empagliflozina
Dapagliflozina y resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de infarto agudo de miocardio, Furtado et al.	2019	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de infarto agudo de miocardio	Base de datos y seguimiento del ensayo DECLARE-TIMI 58	Subanálisis preespecificado de ensayo clínico aleatorizado	No reportó comparación cuantitativa directa de seguridad frente a empagliflozina	MACE 15.2 por ciento vs 17.8 por ciento, HR 0.84, IC 95 por ciento 0.72 a 0.99. Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca 8.6 por ciento vs 10.5 por ciento, HR 0.81, IC 95 por ciento 0.65 a 1.00	No aplica, empagliflozina no fue comparador
Comparación de la eficacia y el perfil de seguridad de empagliflozina versus dapagliflozina como terapia complementaria en pacientes con diabetes tipo 2, Hussain et al.	2021	Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento complementario	Evaluación clínica, parámetros bioquímicos y seguimiento de eventos adversos	Ensayo clínico aleatorizado	Infección genital 7.08 por ciento con dapagliflozina vs 2.34 por ciento con empagliflozina. Infección urinaria 8.66 por ciento vs 3.1 por ciento. Eventos adversos totales 40 vs 19, p = 0.002	No reportó MACE, hospitalización por insuficiencia cardíaca ni mortalidad cardiovascular. Reducción de HbA1c -1.2 por ciento	No reportó MACE, hospitalización por insuficiencia cardíaca ni mortalidad cardiovascular. Reducción de HbA1c -1.7 por ciento, p = 0.002 frente a dapagliflozina
Resultados cardiovasculares entre dapagliflozina versus empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus, Kim et al.	2024	Pacientes con diabetes mellitus emparejados por	Registros clínicos y análisis con propensity score matching	Cohorte retrospectiva	No se describió diferencia cuantitativa clara de seguridad mayor entre ambos	MACE 3.7 por ciento, HR 1.31, IC 95 por ciento 0.73 a 2.35, p = 0.349	MACE 4.8 por ciento, sin diferencia significativa frente a dapagliflozina

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad	Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina	Efectividad Cardiovascular Con Empagliflozina
Seguridad de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 en pacientes con diabetes tipo 2: un metaanálisis de estudios de cohorte, Li et al.	2023	propensity score Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluidos en estudios de cohorte sobre inhibidores SGLT2	Matriz de extracción de datos de cohortes incluidas	Metaanálisis de estudios de cohorte	Cetoacidosis diabética HR 1.21, IC 95 por ciento 1.07 a 1.38. Infecciones genitales HR 2.72, IC 95 por ciento 2.48 a 2.98. Amputación HR 1.06. Infección urinaria HR 0.99	No aporta comparación directa de efectividad cardiovascular entre dapagliflozina y empagliflozina	No aporta comparación directa de efectividad cardiovascular entre dapagliflozina y empagliflozina
Resultados cardiovasculares comparativos en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben dapagliflozina versus empagliflozina: estudio de cohorte nacional basado en población, Lim et al.	2023	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de cohorte nacional poblacional	Base nacional poblacional de salud	Cohorte nacional poblacional	No reportó datos cuantitativos específicos de seguridad clásica	Desenlace primario compuesto HR 0.93, IC 95 por ciento 0.855 a 1.006. Insuficiencia cardíaca HR 0.84, IC 95 por ciento 0.714 a 0.989. Mortalidad cardiovascular HR 0.76, IC 95 por ciento 0.618 a 0.921	Similar en el desenlace primario, pero con peores cifras relativas en insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular frente a dapagliflozina
Eficacia y seguridad de dapagliflozina según el uso concomitante de medicamentos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, Oyama et al.	2022	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según uso de medicación cardiovascular concomitante	Seguimiento del ensayo y análisis por subgrupos terapéuticos	Análisis secundario preespecificado de ensayo clínico aleatorizado	No hubo interacción significativa para depleción de volumen, lesión renal aguda ni hiperpotasemia	Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca HR entre 0.50 y 0.82 según subgrupos. En pacientes con IECA o ARA2, betabloqueador y diurético, muerte cardiovascular o HHF HR 0.76. Desenlace renal HR 0.62	No aplica, no hubo brazo de empagliflozina

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad	Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina	Efectividad Cardiovascular Con Empagliflozina
Efecto de empagliflozina y dapagliflozina sobre la rigidez arterial ambulatoria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades cardiovasculares, Patoulas et al.	2022	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades cardiovasculares	Monitorización ambulatoria de rigidez arterial	Estudio prospectivo observacional, unicéntrico	No reportó diferencias cuantitativas mayores de seguridad entre fármacos	Desenlace primario conjunto sin diferencia significativa, p = 0.65	Sin diferencia significativa en rigidez arterial ambulatoria
Evaluación comparativa del riesgo de eventos cardiovasculares asociados con dapagliflozina versus empagliflozina en pacientes del mundo real con diabetes tipo 2: estudio de cohorte multiinstitucional, Shao et al.	2019	Pacientes del mundo real con diabetes mellitus tipo 2	Registros multiinstitucionales de salud	Cohorte retrospectiva multiinstitucional	No reportó seguridad clásica cuantificada	Desenlace cardiovascular compuesto HR ajustado 0.91, IC 95 por ciento 0.73 a 1.14. Insuficiencia cardíaca HR 0.68, IC 95 por ciento 0.49 a 0.95	Comparable en compuesto cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, pero con peor comportamiento relativo en insuficiencia cardíaca frente a dapagliflozina
Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 y protección frente a eventos cardiovasculares: qué tan aplicables son los ensayos clínicos y los estudios observacionales a los pacientes del mundo real, Shao et al.	2019	Pacientes reales evaluados frente a criterios de ensayos cardiovasculares SGLT2	Criterios de elegibilidad de ensayos y base de datos poblacional	Estudio de aplicabilidad externa	No reportó seguridad comparativa directa	Exclusión de pacientes reales 34.2 por ciento para DECLARE-TIMI 58	Exclusión de pacientes reales 72.8 por ciento para EMPA-REG
Comparación de la efectividad de dapagliflozina y empagliflozina en la	2024	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluidos en	Matriz de extracción de datos de	Metaanálisis en red	No se centró en seguridad cuantitativa	MACE RR 0.988, IC 95 por ciento 0.776 a 1.258. Sin diferencia para mortalidad cardiovascular,	Resultado global similar a dapagliflozina en desenlaces

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad	Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina	Efectividad Cardiovascular Con Empagliflozina
prevención de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2: un metaanálisis en red, Sinha et al.		estudios comparativos de red	estudios incluidos			hospitalización por insuficiencia cardíaca o IAM	cardiovasculares mayores
Dapagliflozina y resultados cardiovasculares en diabetes tipo 2, Wiviott et al.	2019	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 con o en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Seguimiento protocolizado del ensayo DECLARE-TIMI 58	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Cetoacidosis diabética 0.3 por ciento vs 0.1 por ciento, $p = 0.02$. Infecciones genitales graves o que llevaron a suspensión 0.9 por ciento vs 0.1 por ciento, $p < 0.001$	MACE HR 0.93, IC 95 por ciento 0.82 a 1.04. Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca HR 0.83, IC 95 por ciento 0.73 a 0.95. Hospitalización por insuficiencia cardíaca HR 0.73, IC 95 por ciento 0.61 a 0.88	No aplica, no hubo brazo de empagliflozina
Empagliflozina, resultados cardiovasculares y mortalidad en diabetes tipo 2, Zinman et al.	2015	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular de alto riesgo	Seguimiento protocolizado del ensayo EMPA-REG OUTCOME	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	No reportó cuantificación de seguridad en esta columna del cuadro	No aplica, no hubo brazo de dapagliflozina	MACE HR 0.86, IC 95 por ciento 0.74 a 0.99, $p = 0.04$. Muerte cardiovascular HR 0.62. Hospitalización por insuficiencia cardíaca HR 0.65. Mortalidad global HR 0.68
Efectividad cardiovascular y renal comparativa de empagliflozina y dapagliflozina: estudio de cohorte escandinavo, Engström et al.	2024	Pacientes escandinavos con uso nuevo de dapagliflozina o empagliflozina	Registros nacionales escandinavos	Cohorte comparativa, active-comparator new-user	Cetoacidosis diabética HR 1.12, IC 95 por ciento 0.94 a 1.33 para empagliflozina versus dapagliflozina	Tomando dapagliflozina como referencia, comparación empagliflozina vs dapagliflozina: MACE HR 1.02. Insuficiencia cardíaca HR 1.05. Eventos renales graves HR 0.97	Riesgos muy cercanos a dapagliflozina, sin diferencias clínicamente contundentes
Diferencias en los resultados de hospitalización por	2021	Pacientes tratados con inhibidores	Registros multiinstitucionales con	Cohorte retrospectiva	No reportó seguridad clásica, se enfocó en HHF	HHF global HR 0.90, IC 95 por ciento 0.74 a 1.09. Sin ASCVD previa HR 0.67,	No superior a dapagliflozina para reducir HHF

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad	Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina	Efectividad Cardiovascular Con Empagliflozina
insuficiencia cardíaca después del tratamiento con inhibidores SGLT2: modificación del efecto por enfermedad cardiovascular aterosclerótica, Shao et al.		SGLT2, con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa	emparejamiento 1:1	multiinstitucional		IC 95 por ciento 0.49 a 0.90. Con ASCVD previa HR 1.12, IC 95 por ciento 0.87 a 1.45. Interacción p = 0.0097	
Efectividad cardiovascular comparativa de empagliflozina versus dapagliflozina en pacientes adultos con diabetes tipo 2 tratada, Bonnesen et al.	2024	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratada, con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o insuficiencia cardíaca, en cohorte nacional danesa con seguimiento hasta 6 años	Registros nacionales de prescripción, hospitalización, mortalidad y eventos cardiovasculares, con emulación de ensayo objetivo	Cohorte observacional nacional de efectividad comparativa con emulación de ensayo objetivo	No describió diferencias cuantitativas contundentes en eventos adversos clásicos	Riesgo de MACE a 6 años 10.0 por ciento en análisis por intención de tratar y 8.8 por ciento en análisis por protocolo. En análisis por protocolo, comparación 8.8 por ciento vs 9.1 por ciento, diferencia de riesgo 0.2 por ciento, IC 95 por ciento -2.1 a 2.5. RR 1.03, IC 95 por ciento 0.80 a 1.32	Riesgo de MACE a 6 años 10.0 por ciento en análisis por intención de tratar y 9.1 por ciento en análisis por protocolo, sin diferencias clínicamente pertinentes frente a dapagliflozina
Efectividad comparativa de inhibidores individuales del cotransportador sodio glucosa tipo 2, Shin et al.	2025	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 usuarios nuevos de inhibidores SGLT2 en tres bases de datos de Estados Unidos	Bases de datos de reclamaciones de salud, prescripción, hospitalización y desenlaces clínicos, con emulación de ensayo	Cohorte comparativa observacional con emulación de ensayo objetivo	Frente a empagliflozina, dapagliflozina mostró menor riesgo de infección genital HR 0.92, IC 95 por ciento 0.89 a 0.95, y menor riesgo de cetoacidosis	Infarto o ictus HR 0.95, IC 95 por ciento 0.89 a 1.03. A dosis baja, hospitalización por insuficiencia cardíaca HR 1.19, IC 95 por ciento 1.02 a 1.39	Comparable globalmente a dapagliflozina, pero con menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca frente a dapagliflozina a dosis baja y mayor riesgo relativo de

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Más Importantes Sobre Seguridad	Efectividad Cardiovascular Con Dapagliflozina	Efectividad Cardiovascular Con Empagliflozina
Efectividad comparativa y patrones de prescripción de dapagliflozina versus empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2: una emulación de ensayo objetivo, Yang et al.	2025	Unidos. Dapagliflozin a n = 129 881, empagliflozin a n = 295 043	objetivo y metaanálisis entre bases	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo	diabética HR 0.78, IC 95 por ciento 0.68 a 0.90		infección genital y cetoacidosis diabética
		Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina o empagliflozin a, cohorte ajustada de 1 662 pacientes por grupo tras ponderación	Registros electrónicos de salud, datos de prescripción y desenlaces cardiorrenales y de seguridad		Lesión renal aguda HR 1.23, IC 95 por ciento 0.87 a 1.73. Hipoglucemia HR 0.99, IC 95 por ciento 0.55 a 1.77. Infección urinaria HR 1.26, IC 95 por ciento 0.96 a 1.67. Fractura HR 1.09, IC 95 por ciento 0.78 a 1.52	Desenlace primario compuesto HR 1.00, IC 95 por ciento 0.83 a 1.18. HHF HR 0.84, IC 95 por ciento 0.59 a 1.20. Mortalidad global HR 1.42, IC 95 por ciento 0.98 a 2.07	Similar a dapagliflozina en cardiorrenal y seguridad. En análisis de sensibilidad con uso previo inestable de IECA o ARA II, mortalidad global HR 1.52, IC 95 por ciento 1.05 a 2.20
Dapagliflozina versus empagliflozina para la reducción del riesgo cardiorrenal: datos pareados del mundo real y estudio comparativo en Indonesia, Cokro et al.	2025	Pacientes indonesios con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina o empagliflozin a durante 12 meses	Historias clínicas, HbA1c, glucosa en ayunas, peso corporal, IMC, presión arterial, perfil lipídico y registro de seguridad	Estudio observacional retrospectivo comparativo de práctica real	Seguridad comparable entre grupos. No se reportaron diferencias fuertes en eventos adversos mayores	HbA1c -1.121 por ciento. FPG -29.531 mg/dL. PAS -8.382 mmHg. LDL-C -12.212 mg/dL. Reducción de peso -2.311 kg e IMC -0.702 antes del ajuste, sin significación tras controlar confusión	HbA1c -0.986 por ciento. FPG -25.238 mg/dL. PAS -4.341 mmHg. LDL-C -17 mg/dL. Reducción de peso -0.875 kg e IMC -0.316. Beneficios similares, sin superioridad cardiovascular dura

Nota. Elaboración de la autora.

4.1. Metaanálisis.

La tabla permite apreciar que la evidencia seleccionada y evaluada críticamente muestra un patrón global de similitud entre dapagliflozina y empagliflozina en efectividad cardiovascular mayor, ya que los estudios comparativos directos más robustos no evidencian diferencias estadísticamente concluyentes en desenlaces como MACE. No obstante, en hospitalización por insuficiencia cardíaca se observan varias estimaciones que favorecen a dapagliflozina, lo que sugiere una posible ventaja relativa en este desenlace, aunque no de manera completamente uniforme entre todos los estudios. En seguridad, la comparación es más variable y depende del evento adverso analizado, ya que algunos trabajos favorecen a empagliflozina en infecciones y eventos adversos totales, mientras otros muestran menor riesgo de cetoacidosis diabética o de infección genital con dapagliflozina. En conjunto, la tabla no respalda la superioridad absoluta de una molécula sobre la otra, sino que permite una interpretación más equilibrada, donde ambas presentan una efectividad cardiovascular global semejante, con posibles diferencias en desenlaces específicos que deben analizarse de forma separada y con criterio metodológico.

Para evaluar estas diferencias por separado se realizaron los siguientes sub metaanálisis:

4.1.1. Sub-Metaanálisis De Eventos Cardiovasculares Mayores, MACE

Los artículos seleccionados y evaluados críticamente por la autora en relación a los resultados cuantitativos más importantes sobre eventos cardiovasculares mayores, MACE con dapagliflozina y empagliflozina

Tabla 6

Sub metaanálisis De Eventos Cardiovasculares Mayores, MACE

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Importantes Del Sub Metaanálisis
Resultados cardiovasculares entre dapagliflozina versus empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus, Kim et al.	2024	Pacientes con diabetes mellitus emparejados por propensity score	Registros clínicos y análisis con propensity score matching	Cohorte retrospectiva	MACE 3.7 por ciento con dapagliflozina frente a 4.8 por ciento con empagliflozina. HR 1.31, IC 95 por ciento 0.73 a 2.35, p = 0.349

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Importantes Del Sub Metaanálisis
Resultados cardiovasculares comparativos en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben dapagliflozina versus empagliflozina: estudio de cohorte nacional basado en población, Lim et al.	2023	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de cohorte nacional poblacional	Base nacional poblacional de salud	Cohorte nacional poblacional	Desenlace primario compuesto HR 0.93, IC 95 por ciento 0.855 a 1.006
Evaluación comparativa del riesgo de eventos cardiovasculares asociados con dapagliflozina versus empagliflozina en pacientes del mundo real con diabetes tipo 2: estudio de cohorte multiinstitucional, Shao et al.	2019	Pacientes del mundo real con diabetes mellitus tipo 2	Registros multiinstitucionales de salud	Cohorte retrospectiva multiinstitucional	Desenlace cardiovascular compuesto HR ajustado 0.91, IC 95 por ciento 0.73 a 1.14
Efectividad cardiovascular y renal comparativa de empagliflozina y dapagliflozina: estudio de cohorte escandinavo, Engström et al.	2024	Pacientes escandinavos con uso nuevo de dapagliflozina o empagliflozina	Registros nacionales escandinavos	Cohorte comparativa, active comparator new user	MACE HR 1.02 para empagliflozina frente a dapagliflozina
Efectividad cardiovascular comparativa de empagliflozina versus dapagliflozina en pacientes adultos con diabetes tipo 2 tratada, Bonnesen et al.	2024	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratada, con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o insuficiencia cardíaca	Registros nacionales de prescripción, hospitalización, mortalidad y eventos cardiovasculares, con emulación de ensayo objetivo	Cohorte observacional nacional de efectividad comparativa con emulación de ensayo objetivo	Riesgo de MACE a 6 años de 10.0 por ciento en análisis por intención de tratar. En análisis por protocolo 8.8 por ciento frente a 9.1 por ciento. RR 1.03, IC 95 por ciento 0.80 a 1.32. Diferencia de riesgo 0.2 por ciento, IC 95 por ciento -2.1 a 2.5

Nota. Esta tabla muestra que los estudios incluidos en el sub metaanálisis de MACE mantienen una dirección general de efecto cercana a la nulidad.

Ninguno demuestra una superioridad estadísticamente contundente de dapagliflozina o empagliflozina en eventos cardiovasculares mayores. Los estimadores oscilan entre HR 0.91 y RR 1.03, lo que sugiere una efectividad cardiovascular mayor globalmente semejante entre ambas moléculas. Metodológicamente, Kim, Engström y Bonnesen son los más cercanos a un desenlace clásico de MACE, mientras que Lim y Shao utilizan compuestos cardiovasculares comparables, pero no idénticos, lo cual introduce una heterogeneidad clínica moderada.

En este sub metaanálisis, la relación entre Q e I^2 indica que la heterogeneidad fue prácticamente nula. En la síntesis cuantitativa realizada, Q fue 1.11, con $p = 0.776$, el I^2 fue 0 por ciento y τ^2 fue 0.0000. Esto significa que la variabilidad observada entre los estudios incluidos puede atribuirse al azar y no a diferencias reales importantes entre ellos.

En consecuencia, para este subgrupo el modelo de efectos fijos sí es válido y apropiado como modelo principal. El modelo de efectos aleatorios puede mantenerse como análisis de sensibilidad, pero no cambia sustancialmente la interpretación, ya que el efecto combinado fue prácticamente el mismo. En términos metodológicos, este es el sub metaanálisis más estable desde el punto de vista estadístico, aunque debe recordarse que algunos estudios utilizan desenlaces compuestos cercanos a MACE, pero no idénticos, lo que exige conservar prudencia clínica aun cuando el I^2 sea 0.

4.1.2. Sub-Metaanálisis Sobre Hospitalización Por Insuficiencia Cardíaca Con Dapagliflozina Y Empagliflozina

Los artículos seleccionados y evaluados críticamente por la autora en relación a los resultados cuantitativos más importantes sobre hospitalización por insuficiencia cardíaca con dapagliflozina y empagliflozina.

Tabla 7

Sub-Metaanálisis Sobre Hospitalización Por Insuficiencia Cardíaca Con Dapagliflozina y Empagliflozina

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Importantes Del Sub Metaanálisis
Resultados cardiovasculares comparativos en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben	2023	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de cohorte nacional poblacional	Base nacional poblacional de salud	Cohorte nacional poblacional	Insuficiencia cardíaca HR 0.84, IC 95 por ciento 0.714 a 0.989

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Importantes Del Sub Metaanálisis
dapagliflozina versus empagliflozina: estudio de cohorte nacional basado en población, Lim et al. Evaluación comparativa del riesgo de eventos cardiovasculares asociados con dapagliflozina versus empagliflozina en pacientes del mundo real con diabetes tipo 2: estudio de cohorte multiinstitucional, Shao et al.	2019	Pacientes del mundo real con diabetes mellitus tipo 2	Registros multiinstitucionales de salud	Cohorte retrospectiva multiinstitucional	Insuficiencia cardiaca HR 0.68, IC 95 por ciento 0.49 a 0.95
Efectividad cardiovascular y renal comparativa de empagliflozina y dapagliflozina: estudio de cohorte escandinavo, Engström et al.	2024	Pacientes escandinavos con uso nuevo de dapagliflozina o empagliflozina	Registros nacionales escandinavos	Cohorte comparativa, active comparator new user	Insuficiencia cardiaca HR 1.05 para empagliflozina frente a dapagliflozina
Diferencias en los resultados de hospitalización por insuficiencia cardiaca después del tratamiento con inhibidores SGLT2: modificación del efecto por enfermedad cardiovascular aterosclerótica, Shao et al.	2021	Pacientes tratados con inhibidores SGLT2, con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa	Registros multiinstitucionales con emparejamiento 1:1	Cohorte retrospectiva multiinstitucional	HHF global HR 0.90, IC 95 por ciento 0.74 a 1.09. Sin ASCVD previa HR 0.67, IC 95 por ciento 0.49 a 0.90. Con ASCVD previa HR 1.12, IC 95 por ciento 0.87 a 1.45. Interacción p = 0.0097
Efectividad comparativa de inhibidores individuales del cotransportador sodio glucosa tipo 2, Shin et al.	2025	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 usuarios nuevos de inhibidores SGLT2 en tres bases de datos de Estados Unidos	Bases de datos de reclamaciones de salud, prescripción, hospitalización y desenlaces clínicos, con emulación de ensayo objetivo y metaanálisis entre bases	Cohorte comparativa observacional con emulación de ensayo objetivo	A dosis baja, hospitalización por insuficiencia cardiaca HR 1.19, IC 95 por ciento 1.02 a 1.39
Efectividad comparativa y patrones de prescripción de dapagliflozina versus empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2: una emulación de ensayo objetivo, Yang et al.	2025	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina o empagliflozina, cohorte ajustada de 1 662	Registros electrónicos de salud, datos de prescripción y desenlaces cardiorrenales y de seguridad	Cohorte observacional comparativa con emulación de ensayo objetivo	HHF HR 0.84, IC 95 por ciento 0.59 a 1.20

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Importantes Del Sub Metaanálisis
		pacientes por grupo tras ponderación			

Nota. Esta tabla es la más fuerte para un sub metaanálisis heterogéneo, porque reúne más estudios directos con estimadores comparables para insuficiencia cardíaca.

La mayoría de los trabajos favorecen numéricamente a dapagliflozina, como ocurre en Lim, Shao 2019, Shao 2021 en el subgrupo sin ASCVD, y Yang. Sin embargo, Engström muestra un resultado cercano a la equivalencia, y Shin introduce una señal en sentido contrario en el análisis de dosis baja. Por eso, este subgrupo es clínicamente muy informativo, pero también metodológicamente heterogéneo. La conclusión más prudente es que dapagliflozina muestra señales favorables repetidas en insuficiencia cardíaca, aunque no completamente uniformes en todos los contextos clínicos.

En este sub metaanálisis, la relación entre Q e I^2 cambia de manera importante. La síntesis cuantitativa mostró $Q = 15.00$, con $p = 0.0047$, $I^2 = 73.3$ por ciento y $\tau^2 = 0.0316$. Estos valores indican heterogeneidad estadísticamente significativa y una proporción alta de variabilidad real entre estudios. En este subgrupo el modelo de efectos fijos deja de ser adecuado y debe utilizarse el modelo de efectos aleatorios. La razón es que los estudios no están estimando un único efecto verdadero común, sino efectos que probablemente cambian según el contexto clínico, la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa, la dosis y la estructura analítica de cada cohorte. Desde el punto de vista metodológico, este es el sub metaanálisis donde la aplicación de efectos aleatorios resulta más justificada y más necesaria.

4.1.3. Sub-Metaanálisis De Seguridad, Cetoacidosis Diabética Con Dapagliflozina Y Empagliflozina

Tabla 8

Sub-Metaanálisis De Seguridad, Cetoacidosis Diabética Con Dapagliflozina y Empagliflozina

Nombre Del Estudio, Autor	Año	Población	Instrumento	Diseño	Resultados Cuantitativos Importantes Del Sub Metaanálisis
Efectividad cardiovascular y renal comparativa de empagliflozina y dapagliflozina: estudio de cohorte escandinavo, Engström et al.	2024	Pacientes escandinavos con uso nuevo de dapagliflozina o empagliflozina	Registros nacionales escandinavos	Cohorte comparativa, active comparator new user	Cetoacidosis diabética HR 1.12 para empagliflozina frente a dapagliflozina, IC 95 por ciento 0.94 a 1.33
Efectividad comparativa de inhibidores individuales del cotransportador sodio glucosa tipo 2, Shin et al.	2025	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 usuarios nuevos de inhibidores SGLT2 en tres bases de datos de Estados Unidos	Bases de datos de reclamaciones de salud, prescripción, hospitalización y desenlaces clínicos, con emulación de ensayo objetivo y metaanálisis entre bases	Cohorte comparativa observacional con emulación de ensayo objetivo	Cetoacidosis diabética HR 0.78, IC 95 por ciento 0.68 a 0.90 a favor de dapagliflozina

Nota. En este sub-metaanálisis la dirección del efecto es más coherente.

Ambos estudios apuntan hacia una menor frecuencia de cetoacidosis diabética con dapagliflozina, aunque Engström no alcanza significación estadística individual. Shin sí muestra una reducción significativa. En conjunto, esta tabla ofrece una señal más consistente que la de infección genital y sugiere que dapagliflozina podría presentar una ventaja relativa en este evento adverso específico.

En este subgrupo sí puede aplicarse la relación entre Q e I^2 , porque ambos estudios reportan estimadores comparables. La síntesis cuantitativa mostró $Q = 1.41$, con $p = 0.235$, $I^2 = 29.1$ por ciento y $\tau^2 = 0.0027$. Esto indica heterogeneidad baja a moderada, sin significación estadística. En consecuencia, el modelo de efectos fijos sigue siendo válido para este sub metaanálisis. El modelo de efectos aleatorios también puede calcularse como sensibilidad, pero no modifica sustancialmente la interpretación. Desde el punto

de vista metodológico, este subgrupo es más consistente que el de infección genital y ofrece una señal cuantitativa más uniforme a favor de dapagliflozina.

4.1.4. Desarrollo del Metaanálisis.

Tabla. Relación entre Q e I^2 en la toma de decisiones, en los tres primeros sub-metaanálisis

Tabla 9

Relación Entre Q e I^2 En La Toma De Decisiones, En Los Sub- Metaanálisis

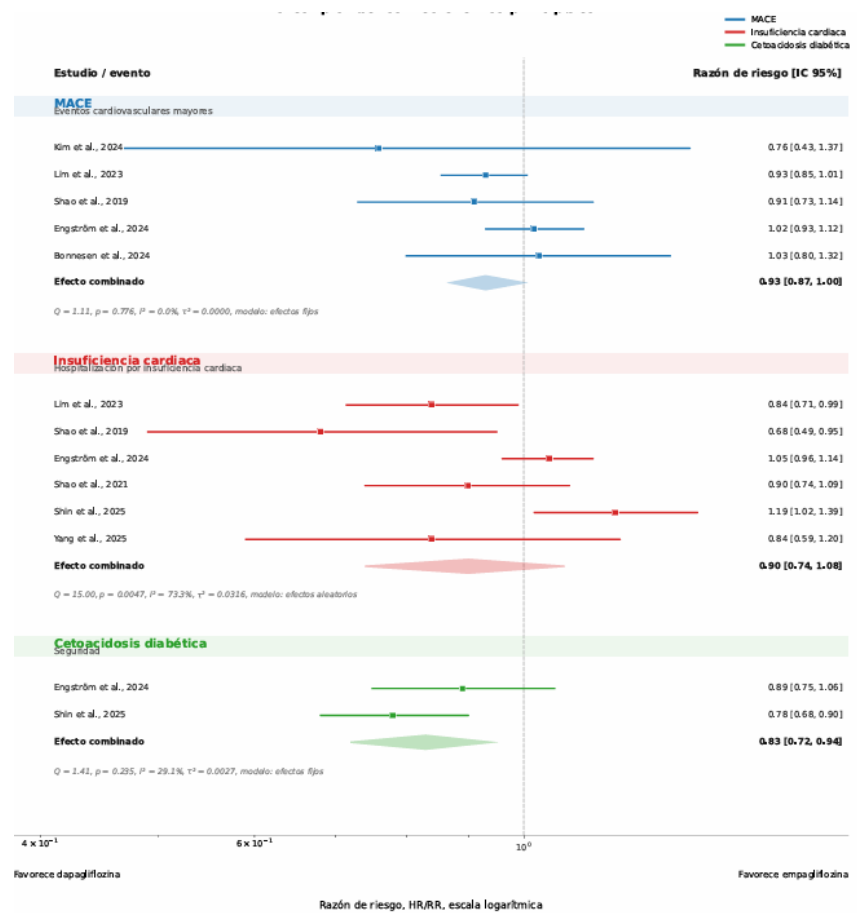
Sub Metaanálisis	Q	P	I^2	T^2	Modelo Recomendado	Justificación Metodológica
Eventos cardiovasculares mayores, MACE	1.11	0.776	0 por ciento	0.0000	Efectos fijos	No se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa. La variabilidad observada puede atribuirse al azar, por lo que el supuesto de un efecto común es aceptable.
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	15.00	0.0047	73.3 por ciento	0.0316	Efectos aleatorios	Se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa. El I^2 fue mayor de 50 por ciento, lo que indica variabilidad real entre estudios. En consecuencia, el modelo de efectos fijos deja de ser apropiado y debe usarse el modelo de efectos aleatorios.
Seguridad, cetoacidosis diabética	1.41	0.235	29.1 por ciento	0.0027	Efectos fijos	La heterogeneidad fue baja a moderada y no significativa. El modelo de efectos fijos sigue siendo válido, aunque el modelo aleatorio puede presentarse como análisis de sensibilidad.

Nota. El modelo se seleccionó según heterogeneidad estadística, con Q, p, I^2 y τ^2 como criterios principales de decisión metodológica.

En el sub metaanálisis de eventos cardiovasculares mayores, MACE, la ausencia de heterogeneidad significativa, Q = 1.11, p = 0.776, I^2 = 0 por ciento, permitió mantener el modelo de efectos fijos como aproximación principal. En el sub metaanálisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca, la presencia de heterogeneidad alta y significativa, Q = 15.00, p = 0.0047, I^2 = 73.3 por ciento, justificó el uso de un modelo de efectos aleatorios, incorporando la varianza entre estudios mediante τ^2 = 0.0316. En el sub metaanálisis de seguridad para cetoacidosis diabética, la heterogeneidad fue baja a moderada, Q = 1.41, p = 0.235, I^2 = 29.1 por ciento, lo que permitió conservar el modelo de efectos fijos como alternativa metodológicamente válida.

Estas decisiones se sustentan en la relación entre Q e I² como criterio para definir si la variabilidad entre estudios puede atribuirse al azar o si refleja heterogeneidad real que requiere un modelo más conservador.

Figura 3
Forest Plot De Los Tres Eventos Estudiados



Nota. La línea vertical ubicada en 1 representa el punto de no diferencia entre dapagliflozina y empagliflozina.

El gráfico Forest Plot, figura 3, resume en un solo panel los tres eventos principales que pudieron analizarse cuantitativamente: MACE, hospitalización por insuficiencia cardíaca y cetoacidosis diabética. Cada bloque aparece en un color distinto para facilitar su identificación visual. El azul corresponde a MACE, el rojo a insuficiencia cardíaca y el verde a cetoacidosis diabética.

Cuando un estudio o el efecto combinado quedan a la izquierda de esa línea, el resultado favorece a dapagliflozina. Cuando quedan a la derecha, favorecen a empagliflozina. Los

cuadrados representan el efecto de cada estudio individual y las líneas horizontales muestran sus intervalos de confianza al 95 por ciento. El rombo al final de cada bloque representa el efecto combinado del sub metaanálisis.

La gráfica transmite tres mensajes importantes. Primero, dapagliflozina y empagliflozina tienen un comportamiento muy parecido en eventos cardiovasculares mayores. Segundo, en insuficiencia cardiaca existe una señal favorable a dapagliflozina en varios estudios, pero con heterogeneidad alta y sin una diferencia global concluyente. Tercero, en cetoacidosis diabética, dapagliflozina parece asociarse con menor riesgo que empagliflozina.

Desde el punto de vista metodológico, esta gráfica está bien construida porque no mezcla desenlaces que no son equivalentes. Cada evento se analiza en su propio bloque y eso permite interpretar mejor la relación entre el efecto combinado y la heterogeneidad. Esa separación fortalece la validez de la síntesis y evita conclusiones engañosas.

En el primer bloque, MACE, la mayoría de los estudios se agrupa muy cerca del valor 1. Esto significa que los resultados individuales son bastante parecidos entre sí y que no muestran una diferencia marcada entre ambas moléculas en eventos cardiovasculares mayores. El efecto combinado fue 0.93, con intervalo de confianza de 0.87 a 1.00. Además, la heterogeneidad fue nula, con $Q = 1.11$, $p = 0.776$ e $I^2 = 0$ por ciento. Visualmente, esto indica que los estudios son consistentes y que el comportamiento de dapagliflozina y empagliflozina en MACE es muy semejante. Aunque la estimación puntual se inclina levemente a favor de dapagliflozina, el intervalo llega al valor 1, por lo que no puede afirmarse una diferencia estadísticamente significativa.

En el segundo bloque, hospitalización por insuficiencia cardiaca, la figura cambia claramente. Aquí los estudios están más dispersos. Algunos favorecen a dapagliflozina, como Lim y Shao 2019, mientras que otro, como Shin 2025, se desplaza hacia el lado contrario. Esa dispersión visual refleja heterogeneidad real entre los estudios. El efecto combinado fue 0.90, con intervalo de confianza de 0.74 a 1.08. La heterogeneidad fue alta, con $Q = 15.00$, $p = 0.0047$ e $I^2 = 73.3$ por ciento. Esto significa que los resultados no son uniformes y que la variabilidad entre estudios no puede explicarse solo por azar. Por esa razón, este sub metaanálisis se interpreta con modelo de efectos aleatorios. En términos clínicos, la gráfica sugiere una tendencia numérica a favor de dapagliflozina, pero no demuestra una superioridad concluyente, precisamente porque el intervalo de confianza cruza el valor 1 y porque los estudios no se comportan de manera homogénea.

En el tercer bloque, cetoacidosis diabética, la lectura es más clara. Los dos estudios se ubican del lado izquierdo de la línea de no efecto, es decir, favorecen a dapagliflozina. El efecto combinado fue 0.83, con intervalo de confianza de 0.72 a 0.94. La heterogeneidad fue baja a moderada, con $Q = 1.41$, $p = 0.235$ e $I^2 = 29.1$ por ciento. Esto indica que los estudios son razonablemente consistentes y que el resultado combinado es más estable. Como el rombo final queda completamente a la izquierda de 1, este es el único de los tres eventos donde la gráfica muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina.

La figura muestra que dapagliflozina y empagliflozina presentan una efectividad cardiovascular global semejante en MACE, una diferencia no concluyente en hospitalización por insuficiencia cardíaca en presencia de heterogeneidad alta, y una reducción significativa del riesgo de cetoacidosis diabética a favor de dapagliflozina.

4.2. Discusión.

La diabetes mellitus tipo 2 concentra una carga clínica y sanitaria cada vez más difícil de sostener, porque combina alta prevalencia, riesgo cardiovascular elevado y necesidad de decisiones terapéuticas mejor fundamentadas y comparables. La presente revisión sistemática resulta pertinente, ya que intenta responder una pregunta que sigue siendo metodológicamente compleja, no si los inhibidores SGLT2 funcionan como clase terapéutica, algo ya ampliamente documentado, sino si existen diferencias consistentes entre dapagliflozina y empagliflozina en seguridad y efectividad cardiovascular.

Los hallazgos muestran que la comparación entre dapagliflozina y empagliflozina no permite sostener una superioridad absoluta de una molécula sobre la otra, pero sí permite identificar matices cuantitativos clínicamente útiles. En el sub metaanálisis de eventos cardiovasculares mayores, MACE, la heterogeneidad fue prácticamente nula, con $Q = 1.11$, $p = 0.776$, $I^2 = 0$ por ciento y $\tau^2 = 0.0000$, lo que apoyó el uso de un modelo de efectos fijos y sugiere que la variabilidad entre estudios fue atribuible al azar más que a diferencias reales entre tratamientos. Esta estabilidad estadística respalda la idea de una efectividad cardiovascular global semejante en este desenlace. De hecho, Bonnesen et al. (2024) informaron en una cohorte nacional danesa un riesgo de MACE a 6 años de 8.8 por ciento frente a 9.1 por ciento, con diferencia de riesgo de 0.2 por ciento, intervalo de confianza del 95 por ciento de menos 2.1 a 2.5, y riesgo relativo de 1.03, con intervalo de confianza del 95 por ciento de 0.80 a 1.32, sin diferencias clínicamente pertinentes entre ambas moléculas. En la misma línea, Shin et al. (2025)

encontraron para infarto o ictus un HR de 0.95, con intervalo de confianza del 95 por ciento de 0.89 a 1.03, lo que vuelve a sugerir un comportamiento comparativo muy cercano en desenlaces aterotrombóticos mayores. En términos interpretativos, esto significa que, para MACE, la evidencia comparativa observada en esta tesis apunta más hacia equivalencia clínica que hacía ventaja contundente de una de las dos opciones.

El panorama cambia cuando se analiza la hospitalización por insuficiencia cardiaca. En este sub metaanálisis, la síntesis cuantitativa mostró $Q = 15.00$, $p = 0.0047$, $I^2 = 73.3$ por ciento y $\tau^2 = 0.0316$, datos que evidencian heterogeneidad alta y estadísticamente significativa. Ese hallazgo obligó metodológicamente al uso de un modelo de efectos aleatorios y señala que los estudios no estaban estimando un único efecto verdadero común, sino efectos que probablemente variaban según el contexto clínico, la dosis, la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa y la arquitectura analítica de cada cohorte. Aun con esa heterogeneidad, la señal clínica fue pertinente. Este desenlace parece ser el más sensible para mostrar diferencias interpretables entre moléculas. Además, los ensayos pivotaes ayudan a contextualizarlo. Zinman et al. (2015), en EMPA-REG OUTCOME, mostraron que la empagliflozina redujo 35 por ciento la hospitalización por insuficiencia cardiaca, 38 por ciento la mortalidad cardiovascular y 32 por ciento la mortalidad total en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. Por su parte, Wiviott et al. (2019), en DECLARE-TIMI 58, demostraron que la dapagliflozina no redujo de manera significativa MACE, pero sí disminuyó el desenlace combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca, con una señal particularmente consistente a favor del desenlace de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, Shin et al. (2025), al comparar directamente ambas moléculas, observaron que la hospitalización por insuficiencia cardiaca a dosis baja mostró HR de 1.19, con intervalo de confianza del 95 por ciento de 1.02 a 1.39, lo que sugiere un mejor comportamiento relativo de empagliflozina en ese subgrupo específico. Dicho de otra manera, la revisión sugiere que la insuficiencia cardiaca es el desenlace donde más probablemente podrían emerger diferencias, pero esas diferencias no son uniformes ni lineales.

En seguridad, la evidencia cuantitativa también fue matizada y merece una lectura cuidadosa. El sub metaanálisis de cetoacidosis diabética mostró $Q = 1.41$, $p = 0.235$, $I^2 = 29.1$ por ciento y $\tau^2 = 0.0027$, lo que corresponde a heterogeneidad baja a moderada y respalda el uso de un modelo de efectos fijos. Este resultado puede interpretarse como una señal más consistente a favor de dapagliflozina que la observada en otros eventos adversos. Ese juicio parece razonable porque Shin et al. (2025) encontraron menor riesgo de cetoacidosis diabética

con dapagliflozina, con HR de 0.78 e intervalo de confianza del 95 por ciento de 0.68 a 0.90, y también menor riesgo de infección genital, con HR de 0.92 e intervalo de confianza del 95 por ciento de 0.89 a 0.95, frente a empagliflozina. No obstante, la seguridad no fue uniforme en todos los estudios ni en todos los desenlaces. Por eso, la interpretación más honesta es que ambas moléculas conservan un perfil de seguridad global aceptable, pero con posibles diferencias en eventos concretos, cuya magnitud clínica dependerá del tipo de paciente, sus comorbilidades y la vigilancia terapéutica implementada. Esta lectura evita caer en una conclusión simplista y respeta la complejidad real de la evidencia.

Cuando estos hallazgos se comparan con otros autores, la coherencia general es más positiva que contradictoria. Zinman et al. (2015) establecieron una base muy sólida para empagliflozina al demostrar reducción significativa en muerte cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Wiviott et al. (2019) confirmaron que dapagliflozina ofrece un beneficio clínico importante en insuficiencia cardíaca y protección renal, aunque no en todos los componentes clásicos de MACE. De forma convergente, Zelniker et al. (2019) y McGuire et al. (2021) mostraron que los inhibidores SGLT2, como clase, reducen hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión renal, con beneficios más discretos pero presentes en resultados cardiovasculares mayores. Esta tesis se alinea con esa lectura de clase, pero aporta algo valioso, la comparación más directa entre moléculas. También concuerda con estudios observacionales recientes que apuntan a equivalencia cardiovascular global. Bonnesen et al. (2024) no observaron diferencias clínicamente pertinentes en MACE, y Shin et al. (2025) encontraron un panorama global comparable, aunque con menor riesgo de infección genital y cetoacidosis diabética a favor de dapagliflozina y una posible ventaja de empagliflozina en hospitalización por insuficiencia cardíaca a dosis baja. La comparación, entonces, es positiva en cuanto a consistencia general, pero negativa en cuanto a la posibilidad de formular una conclusión cerrada sobre superioridad universal. Esa tensión, lejos de debilitar la tesis, le da mayor madurez crítica.

Alrasheed et al. (2025) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en adultos con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca, y encontraron una reducción significativa del desenlace compuesto de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con HR de 0.79 e intervalo de confianza del 95 por ciento de 0.69 a 0.89. Desde el punto de vista metodológico, este estudio fortalece la discusión porque se apoya en ensayos aleatorizados, lo que mejora la validez interna y reduce parte de la confusión propia de los estudios observacionales. Su aporte principal no es resolver la comparación directa entre

dapagliflozina y empagliflozina, sino reforzar que el mayor efecto clínico de los inhibidores SGLT2 se expresa precisamente en el terreno de insuficiencia cardíaca, que es también el desenlace donde este metaanálisis mostró mayor heterogeneidad y mayor sensibilidad para detectar matices entre moléculas.

En la misma línea, Mao et al. (2026) desarrollaron un metaanálisis comprensivo en pacientes con insuficiencia cardíaca e informaron reducción de la mortalidad por cualquier causa, con HR de 0.86 e intervalo de confianza del 95 por ciento de 0.79 a 0.92, y reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, con HR de 0.74 e intervalo de confianza del 95 por ciento de 0.68 a 0.81. Desde el punto de vista metodológico, este estudio resulta valioso porque utilizó una estrategia amplia de búsqueda, incorporó distintos ensayos y evaluó heterogeneidad de manera formal. Su relevancia para esta discusión está en que confirma que el beneficio de la clase SGLT2 sobre insuficiencia cardíaca y mortalidad es reproducible en síntesis recientes y no depende de un único ensayo histórico. Sin embargo, precisamente por estudiar el efecto de clase, tampoco permite atribuir superioridad concluyente a dapagliflozina o empagliflozina por separado, lo que deja intacto el valor de esta revisión comparativa.

Polat et al. (2026) también enriquecen la discusión porque integraron ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales en una misma síntesis. Ese diseño mixto es metodológicamente interesante, ya que combina la mayor validez interna de los ensayos con la aplicabilidad clínica de los estudios de vida real. Los autores confirmaron un efecto favorable de los inhibidores SGLT2 sobre muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca y sobre hospitalización por insuficiencia cardíaca por separado, manteniendo consistencia del efecto en diferentes escenarios clínicos. Para esta tesis, este artículo tiene un valor especial, porque apoya la coherencia externa de los resultados y muestra que el beneficio de la clase persiste incluso cuando la evidencia se amplía a poblaciones menos controladas y más cercanas a la práctica clínica. No obstante, igual que en los otros metaanálisis recientes, su limitación para esta pregunta específica es clara. Demuestra robustamente efecto de clase, pero no elimina del todo la incertidumbre comparativa entre dos moléculas concretas.

En ese mismo sentido, los artículos nuevos confirman un punto metodológico central que conviene dejar explícito en la discusión. La literatura más robusta, reciente y cuantitativamente consistente sigue demostrando con mayor claridad que los inhibidores SGLT2 son beneficiosos como clase terapéutica para insuficiencia cardíaca, hospitalización y algunos desenlaces de mortalidad, pero todavía no ofrece la misma densidad probatoria para establecer una jerarquía

definitiva entre dapagliflozina y empagliflozina. Por eso, los nuevos estudios no contradicen esta tesis. Al contrario, la fortalecen, porque muestran que el hallazgo de equivalencia global en MACE, junto con matices en insuficiencia cardíaca y seguridad, se sitúa exactamente en la frontera más difícil y menos resuelta de la investigación actual. Además, Park et al. (2026) reportaron en prevención primaria una efectividad cardiorrenal similar entre empagliflozina y dapagliflozina, lo que armoniza con la interpretación de equivalencia comparativa en desenlaces cardiovasculares mayores fuera de contextos de riesgo ateroesclerótico extremo.

Las limitaciones del estudio deben reconocerse con claridad. La muestra final fue de 18 artículos seleccionados a partir de 165 referencias, con inclusión de estudios de cohorte, comparaciones observacionales y análisis con distintos contextos clínicos, además de heterogeneidad estadística importante en algunos desenlaces, sobre todo insuficiencia cardíaca. A esto se suma que varios análisis comparan estimadores cercanos a MACE, pero no idénticos, y que muchas diferencias proceden de comparaciones indirectas o de emulación de ensayo objetivo, lo que obliga a prudencia y limita la posibilidad de afirmar causalidad o superioridad definitiva entre ambas moléculas. Los estudios nuevos incorporados confirman esta limitación de fondo. Aunque refuerzan el valor cardiorrenal del grupo SGLT2 con metodologías cada vez más refinadas, todavía muestran que la evidencia comparativa directa entre dapagliflozina y empagliflozina es menor, más heterogénea y metodológicamente menos uniforme que la evidencia de clase.

La importancia de este estudio para la profesión farmacéutica es profunda. No se trata solo de comparar dos hipoglucemiantes, sino de fortalecer la capacidad del farmacéutico para interpretar evidencia cardiorrenal compleja y traducirla en decisiones terapéuticas individualizadas. Hoy la práctica farmacéutica exige valorar no solo hemoglobina glucosilada, sino también mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, progresión renal y seguridad global. En ese contexto, esta revisión ofrece una base útil para la selección racional de tratamiento, el seguimiento farmacoterapéutico y la participación del farmacéutico en comités de farmacia y terapéutica. También tiene una implicación gerencial evidente, porque en sistemas con recursos limitados la decisión entre dapagliflozina y empagliflozina no puede descansar solo en percepción clínica o preferencia institucional, sino en evidencia comparativa organizada. Entre los mayores aportes de este estudio se destaca que no fuerza una respuesta artificial. Muestra similitud global entre ambas moléculas, reconoce señales diferenciales en insuficiencia cardíaca y seguridad, e incorpora con honestidad metodológica la evidencia nueva que fortalece el beneficio de la clase SGLT2 sin exagerar lo que todavía no puede demostrarse entre moléculas.

Ese enfoque fortalece la identidad del farmacéutico como profesional crítico, científicamente competente y comprometido con la seguridad del tratamiento.

CONCLUSIONES

- La síntesis de la evidencia disponible mostró que, de 165 artículos identificados, solo 18 cumplieron los criterios de elegibilidad, lo que evidencia una base comparativa todavía limitada pero suficiente para análisis crítico. En conjunto, los estudios revisados indicaron que dapagliflozina y empagliflozina mantienen una efectividad cardiovascular global semejante, con diferencias discretas concentradas principalmente en hospitalización por insuficiencia cardíaca y en algunos eventos de seguridad, sin una ventaja uniforme y constante de una molécula sobre la otra.
- El análisis de las implicaciones mostró que la evidencia obtenida a partir de 18 estudios seleccionados y tres sub metaanálisis no demostró superioridad universal entre dapagliflozina y empagliflozina. Cuantitativamente, el efecto combinado para MACE fue 0.93, IC 95 por ciento de 0.87 a 1.00, para hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 0.90, IC 95 por ciento de 0.74 a 1.08, y para cetoacidosis diabética fue 0.83, IC 95 por ciento de 0.72 a 0.94. Estos resultados indican que la toma de decisiones clínicas, farmacéuticas y gerenciales debe sustentarse en estratificación del riesgo y no en la presunción de ventaja global de una molécula sobre la otra.
- El metaanálisis mostró que, en eventos cardiovasculares mayores, MACE, la heterogeneidad fue nula, con $Q = 1.11$, $p = 0.776$, $I^2 = 0$ por ciento y $\tau^2 = 0.0000$, lo que respalda estabilidad estadística y efecto global semejante entre dapagliflozina y empagliflozina. En hospitalización por insuficiencia cardíaca, la heterogeneidad fue alta, con $Q = 15.00$, $p = 0.0047$, $I^2 = 73.3$ por ciento y $\tau^2 = 0.0316$, lo que indica variabilidad real entre estudios y una señal favorable repetida para dapagliflozina, aunque no uniforme. En cetoacidosis diabética, la síntesis mostró $Q = 1.41$, $p = 0.235$, $I^2 = 29.1$ por ciento y $\tau^2 = 0.0027$, con una dirección del efecto más consistente a favor de dapagliflozina, lo que sugiere una posible ventaja relativa en este evento de seguridad específico.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda desarrollar nuevas síntesis cuantitativas con mayor número de estudios comparativos directos, de modo que pueda estimarse con más precisión la magnitud real de las diferencias entre ambas moléculas. También es importante incorporar subanálisis por comorbilidades, dosis, perfil renal y riesgo cardiovascular basal del paciente.
- Se recomienda que los servicios farmacéuticos y los equipos clínicos incorporen estos resultados cuantitativos en protocolos de selección terapéutica, utilizando como referencia la similitud observada en MACE, la ausencia de superioridad concluyente en hospitalización por insuficiencia cardíaca y la señal favorable de dapagliflozina en cetoacidosis diabética. Además, conviene implementar registros institucionales que permitan comparar estos tres desenlaces en práctica real, para apoyar decisiones más precisas según riesgo cardiovascular, perfil renal y seguridad del paciente.
- Se recomienda desarrollar futuros metaanálisis con mayor número de estudios comparativos directos entre dapagliflozina y empagliflozina, especialmente en hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos de seguridad, para reducir la incertidumbre derivada de la heterogeneidad observada. También conviene realizar subanálisis por dosis, riesgo cardiovascular basal, función renal y características clínicas de los pacientes, con el fin de precisar en qué perfiles podría existir una ventaja terapéutica más clara de una molécula sobre la otra.

BIBLIOGRAFÍA

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. (2020). Type 2 diabetes mellitus: Evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control. Guidance for industry. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry>

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. (2022). Farxiga, dapagliflozin, prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204629s033lbl.pdf

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. (2023). Jardiance, empagliflozin, prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf

Agencia Europea de Medicamentos. (2023). Forxiga: EPAR product information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>

Agencia Europea de Medicamentos. (2025). Jardiance: EPAR product information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>

Akiyama, H., Nishimura, A., Morita, N., & Yajima, T. (2023). Evolution of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1111984. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1111984>

Alrasheed, R. R., Altaf, A. F., Althurwi, A. H., Alrodan, S. F., Asiri, M. H., Alsaluli, B. A., Alsurur, M. A., Alghamdi, K. A., Alrowaithi, A. A., & Almalki, N. S. (2025). Heart failure outcomes with SGLT2 inhibitors in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*, 62(1), 69. <https://doi.org/10.3390/medicina62010069>

American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2023). 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes, 2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement 1), S158-S190. <https://doi.org/10.2337/dc23-S010>

American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024). 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes, 2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement 1), S179-S218. <https://doi.org/10.2337/dc24-S010>

Anderson, S. L., & Marrs, J. C. (2014). Dapagliflozin efficacy and safety: A perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(6), 242-254. <https://doi.org/10.1177/2042098614551938>

Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner-La Rocca, H. P., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Katova, T., Kimura, K., Konishi, M., Perrone, S. V., ... Packer, M. (2021). Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 385(16), 1451-1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>

Avilés-Santa, M. L., Monroig-Rivera, A., Soto-Soto, A., & Lindberg, N. M. (2020). Current state of diabetes mellitus prevalence, awareness, treatment, and control in Latin America: Challenges and innovative solutions to improve health outcomes across the continent. *Current Diabetes Reports*, 20(11), 62. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01341-9>

Barber, M. J., Gotham, D., Bygrave, H., & Cepuch, C. (2024). Estimated sustainable cost-based prices for diabetes medicines. *JAMA Network Open*, 7(3), e243474. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.3474>

Basu, S., Brown, C., Beran, D., Flood, D., Seiglie, J. A., Manne-Goehler, J., Mezhrhid, J., Yudkin, J. S., Davies, J., Lipska, K. J., Sibai, A. M., Atun, R., & Wexler, D. J. (2021). Expanding access to newer medicines for people with type 2 diabetes mellitus in low-income and middle-income countries: A cost-effectiveness and price target analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(12), 825-836. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00240-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00240-0)

Bonnesen, K., Pottegård, A., Kristensen, K. B., Grove, E. L., Hallas, J., Lund, L. C., Torp-Pedersen, C., Gislason, G., Køber, L., Fosbøl, E. L., & Kristensen, S. L. (2024). Comparative cardiovascular effectiveness of empagliflozin versus dapagliflozin in adults with treated type 2 diabetes: A target trial emulation. *Circulation*, 150(12), 936-946. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068613>

Cabello, J. B., por CASPe. (2005). Plantilla para ayudarte a entender una revisión sistemática. En CASPe, *Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica*. https://redcaspe.org/plantilla_revision.pdf

Confederat, L. G., Dragostin, O. M., Condurache, M. I., & Alexa, R. E. (2025). SGLT2 inhibitors and the risk of urogenital infections: A concise review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(6), 1960. <https://doi.org/10.3390/jcm14061960>

Cokro, F., Sauriasari, R., Tahapary, D. L., Setiawan, H., Tricaesario, C., Hidayati, N., & Soegondo, S. (2025). Dapagliflozin vs. empagliflozin for cardiorenal risk reduction: Real-world paired data and comparative study in Indonesia. *F1000Research*, 14, 569. <https://doi.org/10.12688/f1000research.163923.3>

Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., ... Wheeler, D. C. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 41(2), 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T. B., Schnell, O., Standl, E., & Beulens, J. W. J. (2019). Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(2 Suppl), 25-32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>

Davis, J. A., McEwan, P., Foos, V., Griffiths, A., Lamotte, M., & Khunti, K. (2024). Cost-effectiveness of dapagliflozin for patients with heart failure across the spectrum of ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 26(8), 1743-1753. <https://doi.org/10.1002/ehf.3266>

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773-795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>

Dhillon, S. (2019). Dapagliflozin: A review in type 2 diabetes. *Drugs*, 79(10), 1135-1146. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01148-3>

Engström, A., Söderling, J., Hviid, A., Eliasson, B., Gudbjörnsdottir, S., Wintzell, V., Hveem, K., Jonasson, C., Melbye, M., Pasternak, B., & Ueda, P. (2024). Comparative cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin: Scandinavian cohort study. *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy*, 10(5), 432-443. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae045>

Furtado, R. H. M., Bonaca, M. P., Raz, I., Zelniker, T. A., Mosenzon, O., Cahn, A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., & Wiviott, S. D. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction: Subanalysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*, 139(22), 2516-2527. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>

Gajewska, K. A., Burchardt, P., Minczykowski, A., Rzeźniczak, J., Madajczyk, A., Nowak, W., & Wierusz-Wysocka, B. (2024). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiorenal protection. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1534. <https://doi.org/10.3390/ijms25031534>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Hallinen, T., Soini, E. J. O., Saarinen, K., & Toppila, I. (2023). Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *PharmacoEconomics Open*, 7, 873-886. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00436-7>

Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A. M., & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>

Heise, T., Seewaldt-Becker, E., Macha, S., Hantel, S., Pinnetti, S., Seman, L., & Woerle, H. J. (2013). Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(7), 613-621. <https://doi.org/10.1111/dom.12073>

Hussain, M., Atif, M., Babar, M., & Akhtar, L. (2021). Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin as add on therapy in type 2 diabetic patients. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 33(4), 593-597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35124914/>

Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud. (2019). Hoja resumen de las enfermedades no transmisibles, ENSPA 2019. https://www.gorgas.gob.pa/wp-content/uploads/external/SIGENSPA/documentos/5.%20Factsheet/HOJA%20RESUMEN_ENT.pdf

Jiang, Y., Yang, P., Fu, L., Sun, L., Shen, W., & Wu, Q. (2022). Comparative cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 802992. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.802992>

Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G., & Poulakou-Rebelakou, E. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World Journal of Diabetes*, 7(1), 1-7. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1>

Kasichayanula, S., Liu, X., LaCreta, F., Griffen, S. C., & Boulton, D. W. (2014). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(1), 17-27. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0104-3>

Kim, J. H., Yoon, Y. C., Kim, Y. H., Park, J. I., Choi, K. U., Nam, J. H., Lee, C. H., Son, J. W., Park, J. S., & Kim, U. (2024). Cardiovascular outcomes between dapagliflozin versus empagliflozin in patients with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 48(2), 200-212. <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0314>

Li, C. X., Liu, T. T., Zhang, Q., Xie, Q., Geng, X. H., Zhang, J. J., Zhang, M. Y., He, W. J., Li, X. Y., & Zhang, J. C. (2023). Safety of sodium-glucose transporter 2, SGLT-2, inhibitors in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of cohort studies. *Cardiovascular Diabetology*, 22, 284. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02039-4>

Lim, J., Choi, Y. J., Kim, B. S., Rhee, T. M., Lee, H. J., Han, K. D., Park, J. B., Na, J. O., Kim, Y. J., Lee, H., & Kim, H. K. (2023a). Comparative cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients taking dapagliflozin versus empagliflozin: A nationwide population-based cohort study. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01911-7>

Lim, S. K., & Lee, S. W. H. (2024). Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin for people with chronic kidney disease in Malaysia. *PLOS ONE*, 19(3), e0296067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296067>

Lopaschuk, G. D., Verma, S., & McMurray, J. J. V. (2020). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *JACC: Basic to Translational Science*, 5(6), 632-644. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>

Luo, J., Feldman, R., Rothenberger, S. D., & Hernandez, I. (2023). Association between out-of-pocket costs and initiation of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists among adults with type 2 diabetes. *JAMA Network Open*, 6(6), e2318593. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.18593>

Macha, S., Mattheus, M., Pinnetti, S., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2014). Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and metformin after coadministration in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 52(9), 781-791. <https://doi.org/10.5414/CP202114>

Macha, S., Rose, P., Mattheus, M., Cinca, R., Pinnetti, S., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2014). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(3), 215-222. <https://doi.org/10.1111/dom.12182>

Mao, X., Liu, W., Hu, B., & Xu, E. (2026). Glucose cotransporter-2, SGLT2, inhibitors on mortality and hospitalization in heart failure patients: A comprehensive meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1758519>

March, C. A. (2022). A history of diabetes mellitus and its treatments. *Hormone Research in Paediatrics*, 95(6), 593-607. <https://doi.org/10.1159/000526441>

Mascolo, A., Scavone, C., Scisciola, L., Chiodini, P., Capuano, A., & Paolisso, G. (2022). SGLT2 inhibitors and safety outcomes: An analysis of adverse events. *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(3), 329-340. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2036126>

McEwan, P., Darlington, O., McMurray, J. J. V., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Böhm, M., Petrie, M. C., Bergenheim, K., Qin, L., DeMasi, R., & Langkilde, A. M. (2020). Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction. *PharmacoEconomics*, 38(11), 1079-1090. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00939-5>

McEwan, P., Darlington, O., Miller, R., Wheeler, D. C., Heerspink, H. J. L., & Palmer, S. C. (2022). Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for chronic kidney disease: A health-economic analysis of DAPA-CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(12), 1730-1741. <https://doi.org/10.2215/CJN.03790322>

McEwan, P., Davis, J. A., Gabb, P. D., Grandy, S., & Wheeler, D. C. (2024). Dapagliflozin in chronic kidney disease: Cost-effectiveness beyond the DAPA-CKD trial. *Clinical Kidney Journal*, 17(2), sfae025. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae025>

McGuire, D. K., Shih, W. J., Cosentino, F., Charbonnel, B., Cherney, D. Z. I., Dagogo-Jack, S., McMurray, J. J. V., Pratley, R., Greenberg, M., Wang, S., Huyck, S., Gantz, I., Terra, S. G., Masiukiewicz, U., & Cannon, C. P. (2021). Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA Cardiology*, 6(2), 148-158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>

McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., ... Langkilde, A. M. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

Ministerio de Salud de la República de Panamá. (2023, 14 de noviembre). Diabetes: Un enemigo silencioso que aumenta dentro de la población. <https://www.minsa.gob.pa/noticia/diabetes-un-enemigo-silencioso-que-aumenta-dentro-de-la-poblacion>

Modzelewski, K. L., Pipilas, A., & Bosch, N. A. (2024). Comparative outcomes of empagliflozin to dapagliflozin in patients with heart failure. *JAMA Network Open*, 7(5), e249305. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.9305>

Morace, C., Lorello, G., Bellone, F., Quartarone, C., Basile, G., & Cucinotta, D. (2024). Ketoacidosis and SGLT2 inhibitors: A narrative review. *Metabolites*, 14(5), 264. <https://doi.org/10.3390/metabo14050264>

Mosley, J. F., Smith, L., Everton, E., & Fellner, C. (2015). Sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2, inhibitors in the management of type 2 diabetes: A drug class overview. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(7), 451-462. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495862/>

Nelinson, D. S., Sosa, J. M., Chilton, R. J., & Sander, G. E. (2021). SGLT2 inhibitors: A narrative review of efficacy and safety. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 26(4), 305-318. <https://doi.org/10.1177/1074248421995801>

Neuen, B. L., Young, T., Heerspink, H. J. L., Neal, B., Perkovic, V., Billot, L., Mahaffey, K. W., Charytan, D. M., Wheeler, D. C., Arnott, C., Bompont, S., Levin, A., Jardine, M. J., & Baigent, C. (2019). SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(11), 845-854. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)

Ordoñez, J., Hernández, F., Rodríguez, G., Estrada, J., Ordóñez, A., Hidalgo Godínez, J., & Villalobos, K. (2022a). EE348 cost-utility analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in Costa Rica. *Value in Health*, 25(7), S403. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.596>

Ordoñez, J., Diná, E., Álvarez, G., Rojas, L., Ordóñez, A., Hidalgo Godínez, J., & Villalobos, K. (2022b). EE31 cost-utility analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in Dominican Republic. *Value in Health*, 25(7), S341. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.283>

Ordoñez, J., Valdes, R., Courville, K., Pérez, R., Ordóñez, A., Hidalgo Godínez, J., & Villalobos, K. (2022c). HTA5 cost-utility analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in Panama. *Value in Health*, 25(7), S504-S505. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.1139>

Organización Mundial de la Salud. (2024). Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Oyama, K., Raz, I., Cahn, A., Goodrich, E. L., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Gause-Nilsson, I. A. M., Mosenzon, O., Sabatine, M. S., & Wiviott, S. D. (2022). Efficacy and safety of dapagliflozin according to background use of cardiovascular medications in patients with type 2 diabetes: A prespecified secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, 7(9), 914-923. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2006>

Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., ... Zannad, F. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413-1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>

Park, S., Jung, J., Jeong, J., Jang, M. H., Kim, Y. G., Ann, S. H., Kim, S. J., Han, S., & Park, G. M. (2026). Cardiorenal outcomes of empagliflozin versus dapagliflozin in primary

prevention among patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 224, 112158. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2026.112158>

Patoulas, D., Papadopoulos, C., Zografou, I., Katsimardou, A., Karagiannis, A., & Doulas, M. (2022). Effect of empagliflozin and dapagliflozin on ambulatory arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular co-morbidities: A prospective, observational study. *Medicina*, 58(9), 1167. <https://doi.org/10.3390/medicina58091167>

Polat, M., Turinay, Z. Ş., & Gümüşer, F. (2026). SGLT2 inhibitors in heart failure: A meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Journal of European Internal Medicine Professionals*, 4(1), 21-31. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18451383>

Rabizadeh, S., Nakhjavani, M., & Esteghamati, A. (2019). Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors: A narrative review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4), e84353. <https://doi.org/10.5812/ijem.84353>

Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., Zethelius, B., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Rosengren, A., & Gudbjörnsdottir, S. (2018). Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 379(7), 633-644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>

Scheen, A. J. (2015). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(3), 213-225. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0126-x>

Seidu, S., Kunutsor, S. K., Topsever, P., Hambling, C. E., & Cos, X. (2024). SGLT2 inhibitors: The new standard of care for cardiovascular, renal and metabolic protection in type 2 diabetes: A narrative review. *Diabetes Therapy*, 15, 1099-1124. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01550-5>

Shao, S. C., Chang, K. C., Hung, M. J., Yang, N. I., Chan, Y. Y., Chen, H. Y., Kao Yang, Y. H., & Lai, E. C. C. (2019a). Comparative risk evaluation for cardiovascular events associated with dapagliflozin vs. empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: A multi-institutional cohort study. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0919-9>

Shao, S. C., Lin, Y. H., Chang, K. C., Chan, Y. Y., Hung, M. J., Kao Yang, Y. H., & Lai, E. C. C. (2019b). Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular event protections:

How applicable are clinical trials and observational studies to real-world patients? *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7(1), e000742. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000742>

Shao, S. C., Chang, K. C., Lin, S. J., Chang, S. H., Hung, M. J., Chan, Y. Y., & Kao Yang, Y. H. (2021). Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT2 inhibitor treatment: Effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01406-3>

Shin, H. J., Paik, J. M., Everett, B. M., DiCesare, E., Alix, C., Glynn, R. J., Wexler, D. J., & Patorno, E. (2025). Comparative effectiveness of individual sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *JAMA Internal Medicine*, 185(3), 302-313. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.7357>

Sinha, T., Gul, U., Babar, N. N., Israr, F., Butt, A. A., Mustafa, A., Niazi, M. H., & Samreen, S. (2024). The comparison of the effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin in the prevention of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Cureus*, 16(9), e69830. <https://doi.org/10.7759/cureus.69830>

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C. N., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. (2023). Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 388(2), 117-127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>

Vareesangthip, K., Deerochanawong, C., Thongsuk, D., Pojchaijongdee, N., & Permsuwan, U. (2022). Cost-utility analysis of dapagliflozin as an add-on to standard of care for patients with chronic kidney disease in Thailand. *Advances in Therapy*, 39(3), 1279-1292. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-02037-6>

Vencio, S., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Cariou, B., Bailey, C. J., & Del Prato, S. (2021). Exploring early combination strategy in Latin American patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A sub-analysis of the VERIFY study. *Diabetes Therapy*, 12, 2245-2257. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01103-0>

Wang, L., Xu, X., Zhang, M., Liu, Y., Li, H., & Chen, J. (2024). Economic evaluation of adding dapagliflozin to standard care in the treatment of chronic kidney disease: A systematic review. *BMC Nephrology*, 25, 423. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03901-7>

Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 347-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

Yang, I. N., Chong, K. S., Peng, Z. Y., Ou, H. T., & Wang, M. C. (2025). Comparative effectiveness and prescribing patterns of dapagliflozin vs empagliflozin in type 2 diabetes patients: A target trial emulation. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 228, 112427. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112427>

Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Furtado, R. H. M., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., & Sabatine, M. S. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*, 393(10166), 31-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

ANEXOS

Anexo A. Base de Datos. Artículos Evaluados Para Elegibilidad

Base de datos		Fórmula	Re sul ta do de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
PubMed		((“Dapagli flozin”[Titl e/Abstract] OR “Empaglifl ozin”[Title /Abstract]) AND (“cardiova scular safety”[Tit le/Abstrac t] OR “cardiova scular effectiven ess”[Title/ Abstract]) AND (“diabetes ”[Title/Abs tract]) AND (“case- control	13/ 44	1. Comp arison of efficac y and safety profile of empa gliflozi n versus dapag liflozin as add on therap y in type 2 diabeti c patien ts /

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autor es / Año
	study"[Title/Abstract] OR "case study"[Title/Abstract] OR "retrospective study"[Title/Abstract]) AND (("2016"[Date - Publication] : "2025"[Date - Publication]))	Hussain M et al. / 2021
		2. Clinical pharmacokinetics and pharm

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			acody namic s of dapag liflozin , a selecti ve inhibit or of sodiu m glucos e co- transp orter type 2 / Kasic hayan ula S et al. / 2014
			3. Cardio vascul ar outco

Base de datos	Fórmula	Re sul tad o de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
			mes betwe en dapag liflozin versus empa gliflozi n in patien ts with diabet es mellitu s / Kim JH et al. / 2024
			4. Safety of sodiu m glucos e transp orter

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			2, SGLT-2, inhibitors in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies / Li CX et al. / 2023
			5. Comparative cardiovascular outcomes in

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		type 2 diabetes patients taking dapagliflozin versus empagliflozin: a nationwide population-based cohort study / Lim J et al. / 2023
		6. Compromised glycolysis

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autores / Año
		contributes to foot process fusion of podocytes in diabetic kidney disease: role of ornithine catabolism / Luo Q et al. / 2022
		7. Pharmacokinetics and pharm

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autores / Año
		acodynamics of empagliflozin in patients with renal impairment / Macha S et al. / 2014
		8. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		fraction / McMuray JJV et al. / 2019
		9. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of preval

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			ence to 2050 / Ong KL et al. / 2023
			10. The comparison of the effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin in the prevention of cardiovascular

Base de datos	Fórmula	Re sul ta do de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
			outco mes in patien ts with type 2 diabet es: a netwo rk meta- analys is / Sinha T et al. / 2024
			11. Comp arativ e Effecti venes s of Individ ual Sodiu m- Gluco

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autores / Año
		se Cotransporter 2 Inhibitors / Shin HJ et al. / 2025
		12. Comparative effectiveness and prescribing patterns of dapagliflozin vs empagliflozin in type 2

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			diabetes patients: a target trial emulation / Yang IN et al. / 2025
			13. Dapagliflozin vs. Empagliflozin for cardiovascular risk reduction: Real-world paired data

Base de datos		Fórmula	Re sul tad o de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
				and comp arativ e study in Indon esia / Cokro F et al. / 2025
Scopus		(TITLE- ABS- KEY("Dap agliflozin" OR "Empaglifl ozin") AND TITLE- ABS- KEY("Car diovascul ar Safety" OR "Cardiova scular	10/ 39	14. Empa gliflozi n in Heart Failur e with a Preser ved Ejecti on Fracti on / Anker SD et

Base de datos	Fórmula	Re sul tad o de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
	Effectiveness") AND TITLE- ABS- KEY("Dia betes")) AND (TITLE- ABS- KEY("Cas e-Control Study") OR TITLE- ABS- KEY("Cas e Study") OR TITLE- ABS- KEY("Retr ospective Study")) AND (LIMIT- TO(PUBY EAR, 2025) OR		al. / 2021

Base de datos	Fórmula	Re sul ta do de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
	LIMIT- TO(PUBY EAR, 2024) OR LIMIT- TO(PUBY EAR, 2023) OR LIMIT- TO(PUBY EAR, 2022) OR LIMIT- TO(PUBY EAR, 2021) OR LIMIT- TO(PUBY EAR, 2020) OR LIMIT- TO(PUBY EAR, 2019) OR LIMIT- TO(PUBY EAR, 2018) OR LIMIT-		

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio o / Autores / Año
	TO(PUBY EAR, 2017) OR LIMIT- TO(PUBY EAR, 2016))		
			15. Real-world evidence of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on the dosing of diuretics in

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			patients with heart failure / Alsalem A et al. / 2024
			16. Cost-effectiveness of dapagliflozin as an adjunct to insulin for the treatment of type 1 diabetes mellitus in

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		the United Kingdom / Bennett H et al. / 2020
		17. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease / Bhatt DL et al. / 2021

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autores / Año
		18. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload induced heart failure / Byrne

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autor es / Año
		NJ et al. / 2017
		19. Effects of the SGLT 2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease, DIAM

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		OND / Cherney DZI et al. / 2020
		20. Cost-effectiveness of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of heart failure with preserved ejection

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
		n	fraction / Cohen LP et al. / 2023
		21.	Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			on / Furtado RHM et al. / 2019
			22. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease / Heerspink HJL et al. / 2020
			23. Efficacy and safety of

Base de datos	Fórmula	Re sul ta do de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
		dapag liflozin accor ding to backg round use of cardio vascul ar medic ations in patien ts with type 2 diabet es / Oyam a K et al. / 2022	
Semantic Scholar	((“Dapagli flozin” OR “Empaglifl ozin”) AND	10/ 40	24. Cardio vascul ar and renal

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Re sul ta d o de los artí cul os Título de estudio / Autor es / Año
	("cardiovascular safety" OR "cardiovascular effectiveness") AND ("diabetes") AND ("case-control study" OR "case study" OR "retrospective study")) AND year:[2016 TO 2025]	outcomes with empagliflozin in heart failure / Packer M et al. / 2020
		25. Effect of empagliflozin

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			n and dapagliflozin on ambulatory arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities / Patoulas D et al. / 2022

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autor es / Año
		26. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy / Perkovic V et al. / 2019
		27. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			s of empagliflozin in patients with heart failure / Rascher J et al. / 2024
			28. Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or stand

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			ard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease / Reifsnider OS et al. / 2021
			29. Safety, tolerability, pharmacokin

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			etics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin in healthy Japanese subjects / Sarashina A et al. / 2013
			30. Metabolic effects of the SGLT

Base de datos	Fórmula	Re sul ta do de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
		2	inhibit or dapag liflozin in heart failure across the spectr um of ejectio n fractio n / Selvar aj S et al. / 2024
		31.	Comp arativ e risk evalua tion for cardio

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			vascular events associated with dapagliflozin vs empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study / Shao SC et al. / 2019

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autores / Año
		32. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular event protections: how applicable are clinical trials and observational studies to real-

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		world patients / Shao SC et al. / 2019
		33. Bioequivalence assessment of two formulations of empagliflozin in healthy adult subjects / Peña E, Inatti A,

Base de datos		Fórmula	Re sul ta d o de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
				Taly A, Chacó n JG, & Serra no- Martin X / 2023
SciELO		("Dapaglifl ozina" OR "Empaglifl ozina") AND ("segurida d cardiovas cular" OR "efectivida d cardiovas cular") AND ("diabetes ") AND ("estudio de caso y	1/1	34. Cetoa cidosi s diabéti ca euglic émica asocia da a inhibid or de cotran sporta dor de sodio glucos a tipo

Base de datos		Fórmula	Re sul tad o de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
		control” OR “estudio retrospect ivo”) AND (año_publ icación:[2 016 TO 2025])		2 en pacien te con diabet es mellitu s tipo 1 / Novik AV et al. / 2017
Google Académico		(“Dapaglifl ozina” OR “Empaglifl ozina”) AND (“segurida d cardiovas cular” OR “efectivida d cardiovas cular”) AND “diabetes tipo 2”	10/ 40	35. Dapag liflozin in heart failure with mildly reduc ed or preserv ed ejectio n fraction /

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autores / Año
	AND ("estudio de caso y control" OR "estudio retrospectivo") after:2016 before:2025	Solomon SD et al. / 2022
		36. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			and projections for 2045 / Sun H et al. / 2022
			37. Time to clinical benefit of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		ejection fraction / Vaduganathan M et al. / 2022
		38. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabeti

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		c and non-diabetic chronic kidney disease / Wheeler DC et al. / 2021
		39. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / Wiviott SD

Base de datos	Fórmula	Re sul ta do de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
			et al. / 2019
			40. Empa gliflozi n, cardio vascul ar outco mes, and mortal ity in type 2 diabet es / Zinma n B et al. / 2015
			41. Comp arativ e cardio vascul

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos	Título de estudio / Autores / Año
			ar and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin : Scand inavia n cohort study / Engstr öm A et al. / 2024
			42. Safety profile of sodium glucos e co-

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		transporter 2, SGLT 2, inhibitors: a brief summary / Mascolo A et al. / 2022
		43. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autor es / Año
		SGLT 2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease / Shao SC et al. / 2021
		44. Cardiovascular outcomes

Base de datos	Fórmula	Re sul ta do de los artí cul os	Título de estudi o / Autor es / Año
			with empa gliflozi n and dapag liflozin in patien ts withou t diabet es / Singh S et al. / 2024
Dialnet	("Dapaglifl ozina" OR "Empaglifl ozina") AND ("segurida d cardiovas cular" OR "efectivida d	0/1	No se selecc ionaro n artícu los elegibl es. El registr o recup

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos Título de estudio / Autor es / Año
	cardiovascular") AND "diabetes" AND ("estudio retrospectivo" OR "estudio de casos y controles")	erado no cumplió los criterios de inclusión definidos para la revisión sistemática, por no aportar comparación directa o evidencia pertinente sobre

Base de datos	Fórmula	Resultado de los artículos / Título de estudio / Autores / Año
		seguridad y efectividad cardiovascular de dapagliflozina frente a empagliflozina en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Nota. La tabla presenta los registros organizados por base de datos y motor de búsqueda, con la fórmula utilizada, el número de artículos seleccionados frente al total recuperado y los títulos identificados durante el proceso de búsqueda.

Anexo B. Mapa de Términos

Categoría	Sinónimo En Español	Sinónimo En Inglés
Dapagliflozina	Dapagliflozina. Dapa. Inhibidor SGLT2	Dapagliflozin. Dapa. SGLT2 inhibitor
Empagliflozina	Empagliflozina. Empa. Inhibidor SGLT2	Empagliflozin. Empa. SGLT2 inhibitor
Inhibidores SGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Inhibidores del transportador sodio-glucosa 2. Gliflozinas	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. SGLT2 inhibitors. Gliflozins
Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2. Diabetes tipo 2. DM2	Type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes. T2DM
Hiperglucemia	Hiperglucemia. Glucosa elevada. Elevación de glucemia	Hyperglycemia. Elevated blood glucosa
Enfermedades cardiovasculares	Enfermedades cardiovasculares. Complicaciones cardiovasculares	Cardiovascular diseases. Cardiovascular complications
Efectos cardiovasculares	Efectos cardiovasculares. Eventos cardiovasculares	Cardiovascular effects. Cardiovascular events
Seguridad del medicamento	Seguridad de los medicamentos. Inocuidad. Farmacovigilancia	Drug safety. Medication safety. Pharmacovigilance
Resultado del tratamiento	Resultado del tratamiento. Eficacia del tratamiento. Respuesta terapéutica	Treatment outcome. Treatment efficacy. Therapeutic response
Reacciones adversas	Reacciones adversas a medicamentos. Efectos adversos	Drug-related adverse reactions. Adverse events. Side effects
Seguridad cardiovascular	Seguridad cardiovascular. Seguridad CV	Cardiovascular safety
Efectividad cardiovascular	Efectividad cardiovascular. Eficacia cardiovascular	Cardiovascular effectiveness. Cardiovascular efficacy
Desenlaces cardiovasculares	Resultados cardiovasculares. Desenlaces cardiovasculares	Cardiovascular outcomes
Investigación de efectividad comparada	Investigación de efectividad comparada. Investigación comparativa	Comparative effectiveness Research
Revisión sistemática	Revisión sistemática. Revisiones sistemáticas como tema	Systematic review. Systematic reviews as topic

Anexo C. Instrumentos Programa De Lectura Crítica Caspe. Estudio de Casos Y Controles

Ítem	Pregunta de evaluación	Criterios de valoración	Sí	No sé	No
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	La pregunta debe definirse en términos de la población estudiada, los factores de riesgo estudiados y si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial.	☐	☐	☐
2	¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	Debe valorarse si el estudio de casos y controles fue una forma adecuada para contestar la pregunta en esas circunstancias y si el estudio estuvo dirigido a responderla.	☐	☐	☐
3	¿Los casos se reclutaron o incluyeron de una forma aceptable?	Debe buscarse sesgo de selección que pueda comprometer la validez de los hallazgos. Conviene revisar si los casos se definieron con precisión, si son representativos de una población definida geográfica o temporalmente, si existió un sistema fiable de selección, si corresponden a incidencia o prevalencia, si hubo alguna condición especial que los afectara, si el marco temporal fue pertinente y si el número de casos fue suficiente para garantizar potencia estadística.	☐	☐	☐
4	¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	Debe buscarse sesgo de selección que pueda comprometer la generalización de los hallazgos. Es necesario revisar si los controles son representativos de una población definida, si hubo condiciones especiales que los afectaran, si existieron muchos no respondedores, si estos pudieron diferir del resto, si la selección fue aleatorizada y si el número de controles fue suficiente.	☐	☐	☐
5	¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Deben buscarse sesgos de medida, retirada o clasificación. Es necesario revisar si la exposición se definió claramente y se midió con precisión, si se utilizaron variables objetivas o subjetivas, si estas reflejan adecuadamente lo que pretenden medir, si los métodos fueron similares en casos y controles, si hubo cegamiento y si la relación temporal fue correcta, es decir, si la exposición precedió al resultado.	☐	☐	☐
6	A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores? B. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y o análisis?	Deben identificarse los factores de confusión importantes que los autores pudieron considerar u omitir, tales como factores genéticos, ambientales y socioeconómicos. También debe revisarse si se aplicaron estrategias de control en el diseño o en el análisis, como restricciones, modelización, estratificación, regresión o análisis de sensibilidad.	☐	☐	☐

7	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Debe valorarse cuáles son los resultados netos, si el análisis fue apropiado para su diseño, cuán fuerte es la asociación entre la exposición y el resultado, por ejemplo mediante odds ratio, y si los resultados se ajustaron por posibles factores de confusión o si estos podrían explicar la asociación observada.	☐	☐	☐
8	¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	Debe revisarse el tamaño del valor de p, la amplitud de los intervalos de confianza, si los autores consideraron todas las variables importantes y cuál fue el efecto de los individuos que rechazaron participar en la evaluación.	☐	☐	☐
9	¿Te crees los resultados?	Debe valorarse si el efecto observado puede atribuirse al azar, sesgo o confusión, si el diseño y los métodos fueron suficientemente sólidos y si los resultados son creíbles. También conviene considerar criterios como secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación y verosimilitud biológica.	☐	☐	☐
10	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	Debe considerarse si los pacientes del estudio son suficientemente comparables con los de tu contexto, si el entorno local es muy diferente al del estudio y si es posible estimar beneficios y perjuicios en tu medio.	☐	☐	☐
11	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Debe valorarse la consistencia con la evidencia existente, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte y otros estudios de casos y controles.	☐	☐	☐

Nota. Adaptado del Instrumento Programa de Lectura Crítica CASPe para estudios de casos y controles.

Anexo D. Instrumento Programa De Lectura Crítica Caspe. Estudio de Cohorte

Ítem	Pregunta de evaluación	Criterios de valoración	Sí	No sé	No
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	La pregunta debe definirse en términos de la población estudiada, los factores de riesgo estudiados y si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial.	☐	☐	☐
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	Debe buscarse posibles sesgos de selección que puedan comprometer la generalización de los hallazgos. Se debe valorar si la cohorte es representativa de una población definida, si existe algo especial en la cohorte, si se incluyó a todos los sujetos que debían formar parte de ella y si la exposición se midió de forma precisa para minimizar sesgos.	☐	☐	☐
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Deben buscarse sesgos de medida o clasificación. Es necesario valorar si los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas, si las medidas reflejan adecuadamente lo que se supone que deben medir, si se estableció un sistema fiable para detectar todos los casos, si todos los sujetos fueron clasificados con el mismo criterio y si los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos.	☐	☐	☐
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	Deben identificarse los factores de confusión importantes y revisarse las estrategias empleadas para controlarlos o justificarlos, como restricciones en el diseño, análisis de modelización, estratificación, regresión o análisis de sensibilidad.	☐	☐	☐
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	Debe valorarse si el tiempo de seguimiento fue suficiente para que aparecieran los efectos esperados, si los sujetos perdidos durante el seguimiento pudieron haber tenido resultados distintos y, en cohortes abiertas o dinámicas, si ocurrió algo especial que influyera en la exposición o en el resultado de los participantes incorporados.	☐	☐	☐
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Deben identificarse los resultados netos, si los autores presentaron tasas o proporciones entre expuestos y no expuestos, y cuán fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado, por ejemplo mediante riesgo relativo.	☐	☐	☐
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	Debe valorarse la precisión de la estimación del efecto, considerando el tamaño del valor de p, la amplitud de los intervalos de confianza y la estabilidad de las estimaciones obtenidas.	☐	☐	☐
8	¿Te parecen creíbles los resultados?	Debe analizarse si el efecto observado puede atribuirse al azar, al sesgo o a la confusión, si el diseño y los métodos del estudio fueron suficientemente sólidos y si los resultados mantienen credibilidad. También conviene considerar los criterios de	☐	☐	☐

		Bradford Hill, como secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación y verosimilitud biológica.			
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Debe valorarse la coherencia de los hallazgos con otra evidencia ya existente sobre el tema.	☐	☐	☐
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Debe considerarse si los pacientes del estudio son comparables con los de tu entorno, si el contexto del estudio difiere mucho del medio local y si es posible estimar beneficios y perjuicios en tu realidad asistencial.	☐	☐	☐
11	¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	Debe valorarse si los resultados del estudio tienen suficiente peso metodológico, clínico y práctico como para modificar decisiones clínicas o asistenciales.	☐	☐	☐

Nota. Adaptado del Instrumento Programa de Lectura Crítica CASPe para estudios de cohorte.

Anexo E. Instrumento Programa De Lectura Crítica Caspe. Ensayo Clínico

Ítem	Pregunta de evaluación	Criterios de valoración	Sí	No sé	No
1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	La pregunta debe definirse en términos de la población de estudio, la intervención realizada, la comparación y los desenlaces considerados, tanto positivos como negativos. Deben escribirse los desenlaces y puntuar su importancia según GRADE, donde 1 a 3 corresponde a no pertinentes, 4 a 6 a importantes y 7 a 9 a críticos para la decisión. Si la pregunta no coincide con la pregunta clínica del escenario evaluado, no vale la pena continuar.	☐	☐	☐
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Debe valorarse si la secuencia de aleatorización se generó adecuadamente, si se mantuvo oculta la secuencia y si los grupos eran comparables en la línea basal.	☐	☐	☐
3	¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?	Deben revisarse desviaciones derivadas de problemas en la asignación o en la incorporación al grupo, por ejemplo el cegamiento, así como desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento. También debe pensarse cómo estos aspectos pueden influir en el análisis final.	☐	☐	☐
4	¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?	Debe valorarse si las pérdidas difieren entre grupos, si pueden depender de su valor y si se realizó análisis de sensibilidad para explorar su efecto en los resultados.	☐	☐	☐
5	¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?	Debe revisarse el tipo de desenlace medido, el método utilizado, el cegamiento del paciente, del clínico o del analizador y si la medición fue o no diferencial entre grupos.	☐	☐	☐
6	¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?	Debe revisarse el registro del ensayo para valorar si hubo reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis.	☐	☐	☐
7	¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?	Deben identificarse los desenlaces medidos, tanto positivos como negativos. También debe detallarse cómo se analizó el estudio, por ejemplo intención de tratar, intención de tratar modificada, por protocolo	☐	☐	☐

			o análisis de los tratados, y a partir de ello determinar el efecto del tratamiento.			
8		¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?	Deben revisarse los intervalos de confianza y la precisión de las estimaciones del efecto para cada desenlace pertinente.	☐	☐	☐
9		¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Debe valorarse si los pacientes incluidos en el ensayo son comparables con la población local, si existen otros ensayos parecidos y si sus resultados son consistentes con los hallazgos observados.	☐	☐	☐
10		¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?	Deben considerarse las utilidades y disutilidades de cada desenlace, el balance entre efectos positivos y negativos, las preferencias del paciente y los costes implicados.	☐	☐	☐
11		¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Debe valorarse si, en conjunto, los beneficios esperados justifican los riesgos y los costes, aunque esta decisión rara vez pueda deducirse a partir de un único ensayo.	☐	☐	☐

Nota. Adaptado del Instrumento Programa de Lectura Crítica CASPe para ensayos clínicos.

Anexo F. Instrumento Programa De Lectura Crítica Caspe. Corte Transversal

Ítem	Pregunta de evaluación	Criterios de valoración	Sí	No sé	No
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	La pregunta debe estar delimitada en función de la población estudiada y de las variables principales, tanto independientes como dependientes.	☐	☐	☐
2	¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	Debe valorarse si el diseño transversal fue adecuado para responder al objetivo planteado y si el estudio estuvo realmente orientado a contestar la pregunta de investigación.	☐	☐	☐
3	¿Los participantes fueron reclutados de manera aceptable?	Deben revisarse los posibles sesgos de selección, los criterios de inclusión y exclusión, las fuentes y métodos de selección, la representatividad de la muestra y si fueron incluidos todos los participantes que debieron formar parte del estudio.	☐	☐	☐
4	¿La medición fue realizada con precisión, a fin de minimizar posibles sesgos?	Debe examinarse si existieron sesgos de medición o clasificación, si se utilizaron medidas objetivas o subjetivas, y si los instrumentos empleados fueron válidos para medir lo que se pretendía evaluar.	☐	☐	☐
5	¿Los datos fueron recogidos de una manera orientada al tema de investigación?	Debe valorarse si se justificó el escenario de recolección de datos, si está claro cómo se recogieron, si el investigador justificó los métodos empleados y si existe una descripción explícita de la metodología aplicada.	☐	☐	☐
6	¿El estudio tuvo el suficiente número de participantes a fin de reducir al mínimo la intervención del azar?	Debe verificarse si se realizó un cálculo del tamaño de muestra o de la fuerza estadística, con el fin de estimar si el número de sujetos fue suficiente para obtener resultados confiables.	☐	☐	☐
7	¿Cómo se presentan los resultados? ¿Cuál es el principal resultado?	Debe analizarse la magnitud del resultado obtenido, su importancia clínica o investigativa y la posibilidad de resumir claramente el hallazgo principal en una sola idea.	☐	☐	☐
8	¿Fue el análisis de los datos lo suficientemente riguroso?	Debe comprobarse si existe una descripción detallada del proceso analítico y si los datos presentados son suficientes para sustentar los resultados expuestos.	☐	☐	☐

9	¿Existe un enunciado claro de los resultados?	Debe revisarse si los resultados son explícitos, si existe una discusión adecuada de los argumentos a favor y en contra, si se analiza la credibilidad de los hallazgos y si estos responden a la pregunta de investigación.	☐	☐	☐
10	¿Pueden los resultados ser aplicados en la población local?	Debe valorarse si los sujetos estudiados y el contexto del estudio son comparables con la población o escenario local donde se pretende aplicar los hallazgos.	☐	☐	☐
11	¿Qué valor tiene la investigación?	Debe analizarse si los investigadores explican la contribución del estudio al conocimiento existente y si discuten la posibilidad de transferir sus hallazgos a otras poblaciones o contextos.	☐	☐	☐

Nota. Adaptado del Instrumento Programa de Lectura Crítica CASPe para estudios de corte transversal.

Anexo G. Instrumento Programa De Lectura Crítica CASPe. Revisión Sistemática Y Metaanálisis

Ítem	Dimensión evaluada	Pregunta de evaluación metodológica	Criterio para asignar “Sí”	Respuesta	Puntaje
P1	Validez de la revisión	¿La revisión sistemática formuló una pregunta claramente definida?	La pregunta identifica población, intervención o exposición, comparación y desenlaces principales.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P2	Validez de la revisión	¿Los autores utilizaron criterios adecuados para seleccionar los estudios incluidos?	Los criterios de inclusión y exclusión están descritos y son coherentes con la pregunta de investigación.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P3	Validez de la revisión	¿La búsqueda bibliográfica fue suficientemente amplia y rigurosa?	Se consultaron varias bases de datos, se describieron términos de búsqueda, periodo de búsqueda, idioma y fuentes complementarias.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P4	Validez de la revisión	¿Los autores evaluaron la calidad metodológica o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos?	Se utilizó una herramienta reconocida para valorar calidad, sesgo o certeza de la evidencia.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P5	Validez de la revisión	¿La selección, extracción y evaluación de los estudios se realizaron de forma reproducible?	Se reporta revisión por dos evaluadores, resolución de discrepancias o procedimientos claros de extracción de datos.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P6	Resultados de la revisión	¿Los resultados de los estudios fueron combinados de manera apropiada?	La revisión justifica si realizó o no metaanálisis, explica el modelo estadístico y considera heterogeneidad clínica o metodológica.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P7	Resultados de la revisión	¿Se presentaron claramente los resultados principales?	Se informan medidas de efecto, intervalos de confianza, significancia estadística y dirección del efecto.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P8	Resultados de la revisión	¿Se valoró la precisión de los resultados?	Se reportan intervalos de confianza, análisis de sensibilidad, heterogeneidad o consistencia de los hallazgos.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P9	Aplicabilidad	¿Los resultados pueden aplicarse a la población o contexto de interés de la presente investigación?	La población, los desenlaces y las intervenciones son comparables con adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina o empagliflozina.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0
P10	Aplicabilidad	¿La revisión considera beneficios, riesgos, costos o implicaciones clínicas suficientes para orientar decisiones?	El artículo discute seguridad, efectividad, desenlaces cardiovasculares, efectos adversos o utilidad clínica de los hallazgos.	Sí / No / No sé	1 / 0 / 0

Nota. Para los artículos clasificados como revisión sistemática, metaanálisis o metaanálisis en red, se utiliza el instrumento CASPe para revisión sistemática, debido a que estos estudios sintetizan evidencia secundaria y no corresponden a cohortes primarias.